



Frédéric Elie on
ResearchGate

Les phénols et les polyphénols

Frédéric Elie

CopyrightFrance.com

La reproduction des articles, images ou graphiques de ce site, pour usage collectif, y compris dans le cadre des études scolaires et supérieures, est INTERDITE. Seuls sont autorisés les extraits, pour exemple ou illustration, à la seule condition de mentionner clairement l'auteur et la référence de l'article.

« Si vous ne dites rien à votre brouillon, votre brouillon ne vous dira rien ! »
Jacques Breuneval, mathématicien, professeur à l'université Aix-Marseille I, 1980

Abstract : Un groupement phénol est formé d'un composé aromatique (c'est-à-dire cyclique carboné plan, comme le benzène) associé à une ou plusieurs fonctions hydroxyle -OH. Les phénols jouent un rôle important dans les défenses contre les microbes et les champignons chez les plantes. Chez l'Homme, les phénols et leurs dérivés présentent des intérêts pharmacologiques, mais à forte dose et/ou utilisés à l'état brut, ils sont hautement toxiques. Les phénols sont des constituants très répandus dans le règne végétal, que ce soit sous leurs formes simples (phénols simples et acides phénols) ou leurs formes complexes (polyphénols), tels que coumarines, flavonoïdes, tanins, lignanes, quinones, etc. Les fonctions phénols se trouvent aussi associées à des glucides, donnant des hétérosides de phénol, comme par exemple le salicoside. Cet article présente les principales classifications des phénols, leurs propriétés physicochimiques, quelques exemples de sources végétales, quelques effets thérapeutiques ainsi que les risques de toxicité.

SOMMAIRE

1 – Généralités, définitions, classification

1-1 – Définitions, classification

1-2 – Voies de synthèse

2 – Composés phénoliques simples

2-1 – Phénols simples

2-2 – Acides phénols

3 – Polyphénols

3-1 – Polycétides

3-2 – Phénylpropanoïdes

4 – Quelques exemples de sources de composés phénoliques, leurs propriétés et utilisations

Références

1 – Généralités, définitions, classification

1-1 – Définitions, classification

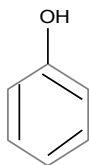
Les phénols sont des composés organiques formés d'un ou plusieurs cycles aromatiques (comme le benzène) liés à un ou plusieurs groupements hydroxyle -OH.

Ce sont donc des dérivés hydroxylés d'hydrocarbures aromatiques ou arènes (voir référence [1]).

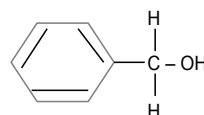
Le groupe hydroxyle peut être libre ou bien lié à d'autres fonctions : éther, ester, glycoside (référence [2]).

Bien qu'ils vérifient la formule brute des alcools (réf. [3]), les phénols forment une classe différente parce que l'atome de carbone qui porte la fonction hydroxyle -OH appartient au radical R porteur d'un cycle benzénique, et donc est lié à un atome de carbone saturé ; cette structure confère aux phénols des propriétés chimiques très différentes de celles des alcools.

Exemple (figure 1) :



C'est un phénol car le groupe hydroxyle -OH est lié directement au cycle benzénique ; c'est d'ailleurs le composé phénolique le plus simple, appelé phénol ou encore hydroxybenzène



Alcool benzylique : c'est un alcool car le groupe hydroxyle -OH est hors du cycle

figure 1 : phénol et alcool

Si la molécule contient un seul cycle phénolique, c'est un **composé phénolique**.

Si la molécule contient plusieurs cycles phénoliques, c'est un **polyphénol**. Les cycles phénoliques des polyphénols sont généralement liés à des structures relativement complexes de poids moléculaire élevé.

Cependant, il est d'usage d'inclure les composés phénoliques dans les polyphénols.

Les phénols forment une famille très vaste de composés organiques. Ils peuvent être classés en fonction du squelette carboné qui les compose, ou selon la voie de synthèse qui conduit au noyau benzénique, ou cycle aromatique (cyclogénèse, voir point 1-2 ci-après). Ils sont très répandus dans le règne végétal et leur extraction fait l'objet de nombreux travaux de recherche. Citons par exemple une application avec SCILAB sur la modélisation et l'optimisation de ces extractions, référence [66].

► Classement des phénols selon leur squelette carboné :

- Le cycle aromatique est repéré par C6, c'est-à-dire qu'il est formé de 6 atomes de carbone C ; les structures qui lui sont liées sont repérées par Cp où p est le nombre de carbone C dans ces structures ; si ces structures sont liées, à leur tour, à un autre cycle aromatique C6, on complète la notation avec celui-ci et l'on note : (C6-Cp-C6)_n, où n = 1, 2, 3... est le nombre de fois où la structure est répliquée.

Exemple (figure 2) : dans l'hydroxyquinone, qui est un phénol simple, les atomes C sont uniquement dans le cycle aromatique, soit 6 atomes C ; on note alors C6 son squelette carboné. L'acide protocatéchique, qui est un acide phénol, a pour squelette carboné (C6-C1) parce que son cycle aromatique C6 est relié à une chaîne comportant un seul atome C, soit C1.

Un même squelette carboné peut être attribué à des molécules très différentes. Par exemple (figure 3) l'acide salicylique et l'acide protocatéchique ont comme squelette carboné (C6-C1).

Hydroxyquinone ou hydroquinone	acide protocatéchique
squelette carboné (C6)	squelette carboné (C6-C1)

figure 2 : exemples de squelette carboné de phénols

acide salicylique	acide protocatéchique
squelette carboné (C6-C1)	

figure 3 : exemple de composés phénols de même squelette carboné

• Composés phénoliques simples :

- Phénols simples** : (C6). Exemples : phénol ; catéchol ; hydroxyquinone ou hydroquinone. Ces composés sont rares à l'état naturel.

- Acides phénols**, ou acides phénoliques : ce sont des dérivés hydroxylés soit de l'acide benzoïque C₆H₅COOH (C6-C1) – formant alors la classe des **acides hydroxybenzoïques** – soit de l'acide cinnamique C₆H₅-CH=CHCOOH (C6-C3) – formant alors la classe des **acides hydroxycinnamiques**. Ils sont très répandus dans le règne végétal. Exemples :

- acides hydroxybenzoïques : acide para-hydroxybenzoïque ; acide salicylique ; acide protocatéchique, acide gallique, acide vanillique.
- acides hydroxycinnamiques : acide caféique ; acide chlorogénique ; acide paracoumarique, lequel peut donner des **coumarines**, qui sont des phénols issus de lactones hydroxylés (la coumarine,

proprement dite, est un lactone, voir référence [8]).

• Polyphénols :

■ **Naphtoquinones** (C6-C4) : phénols dérivés de la naphtoquinone (C₁₀H₆O₂), qui est une quinone dérivant du naphthalène.
Exemple : juglone ou juglandine.

■ **Stilbénoides** (C6-C2-C6) : phénols dérivés hydroxylés du stilbène (C₁₄H₁₂) qui est un hydrocarbure aromatique (réf. [1]).
Exemple : trans-resvératrol.

■ **Flavonoïdes** (C6-C3-C6) : ces phénols sont des hétérosides, dont le groupement réducteur est lié à l'oxygène O issu d'une des fonctions hydroxyle -OH, ou bien à l'aglycone par un carbone C (réf. [2]).

Exemple : kaempférol ; isoflavonoïdes (exemple : daidzéine) ; anthocyanes ou anthocyanosides.

■ **Lignanes** (C6-C3)₂

■ **Lignines** (C6-C3)_n, n > 2

■ **Tanins condensés** (C6-C3-C6)_n : les tanins sont des polyphénols souvent hydrosolubles, pouvant précipiter les protéines, polysaccharides, alcaloïdes.

Exemple : procyanidine.

1-2 – Voies de synthèse

Les cycles aromatiques présents dans les phénols sont issus de deux voies de métabolisme (**cyclogénèse**) : l'une fait intervenir l'acide shikimique (voie shikimate), l'autre fait intervenir l'acide acétique (voie polyacétate ou des polycétides) ; certains phénols sont issus de la combinaison de ces deux voies (voie mixte). Les phénols peuvent alors être classés selon leur voie de synthèse, ou par les substances intermédiaires d'où ils proviennent et qui sont issues de ces voies.

► Biosynthèse des phénols par la voie shikimate (ou de l'acide shikimique) :

Dans le règne végétal, la synthèse des cycles aromatiques, développée au cours de l'évolution biologique, résulte d'une série de réactions donnant les précurseurs de trois acides aminés aromatiques (phénylalanine, tyrosine, tryptophane, réf. [11]) ; par désamination, la phénylalanine et la tyrosine se transforment respectivement en acide cinnamique et en acide coumarique, lesquels, suite à des réactions d'hydroxylation catalysées par des enzymes (réf. [12]), donnent des composés phénoliques.

• Formation de l'acide shikimique, qui sera le précurseur des acides aminés aromatiques :

Elle suit trois étapes, la première commençant par la condensation du phosphoénolpyruvate (PEP) avec le D-érythrose-4-phosphate (D-érythrose-4-P).

■ Condensation du PEP avec le D-érythrose-4-P, catalysée par l'enzyme 3-désoxy-7-phosphoheptulonate synthase (ou DAHP synthase), donnant le 3-désoxy-D-arabinoheptulosonate-7-phosphate (DAHP) :

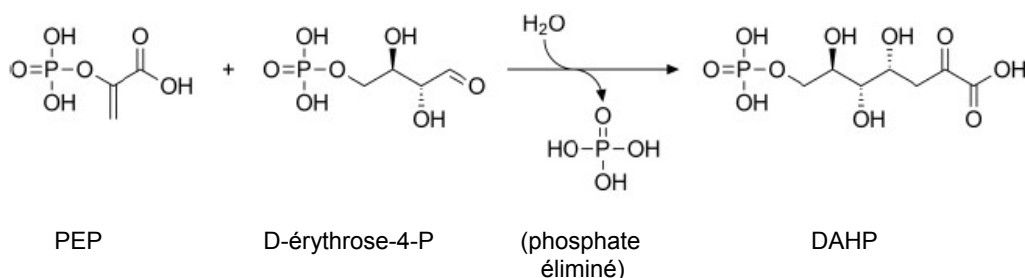


figure 4 : formation du DAHP

NB : l'enzyme DAHP-synthase (de nomenclature EC.2.5.1.54)⁽¹⁾ a un rôle fondamental chez les êtres vivants du règne végétal et des microorganismes, car elle leur permet de synthétiser la majorité des acides aminés aromatiques.

■ Transformation du DAHP en 3-déshydroquinatate (figure 5), par déphosphorylation (élimination du groupement phosphate PO₄³⁻), catalysée par l'enzyme 3-déshydroquinatate-synthase (EC.4.2.3.4) :

¹ Sur la nomenclature des enzymes, voir référence [12].

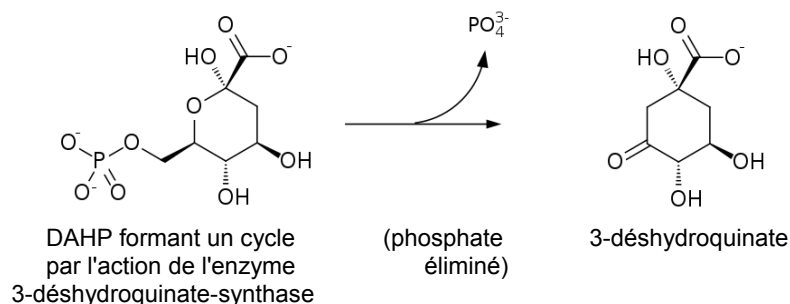


figure 5 : formation du 3-déshydroquinase

■ Transformation du 3-déshydroquinase en acide shikimique ou shikimate (figure 6) : le 3-déshydroquinase subit une déshydratation catalysée par l'enzyme 3-déshydroquinase-déshydratase (EC.4.2.1.10), en donnant le 3-déshydroshikimate ; par réduction sous l'action de la coenzyme nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH), catalysée par l'enzyme shikimate-déshydrogénase (EC.1.1.1.25), le 3-déshydroshikimate se transforme en shikimate :

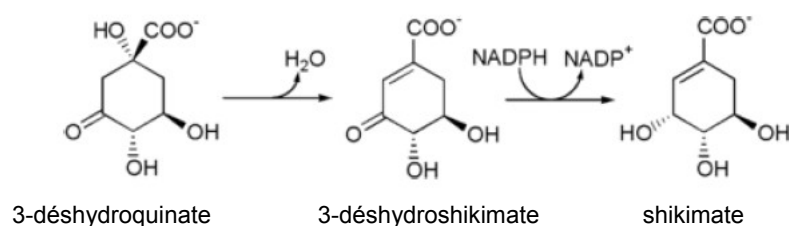


figure 6 : formation du shikimate

(suite à la réduction du 3-déshydroshikimate par le NADPH, celui-ci est transformé en sa forme oxydée NADP+)

● **Formation de l'acide chorismique ou chorismate**, à partir duquel sera formé le préphénate (acide préphénique), précurseur des acides aminés aromatiques tyrosine, phénylalanine, tryptophane :

■ Phosphorylation du shikimate, catalysée par l'enzyme shikimate-kinase (EC.2.7.1.71), donnant le 3-phosphoshikimate ; celui-ci subit une condensation par le phosphoénolpyruvate, catalysée par l'enzyme 5-énolpyruvylshikimate-3-phosphate synthase (EPSP-synthase, EC.2.5.1.19), qui donne le 5-énolpyruvyl-3-phosphoshikimate (figure 7) :

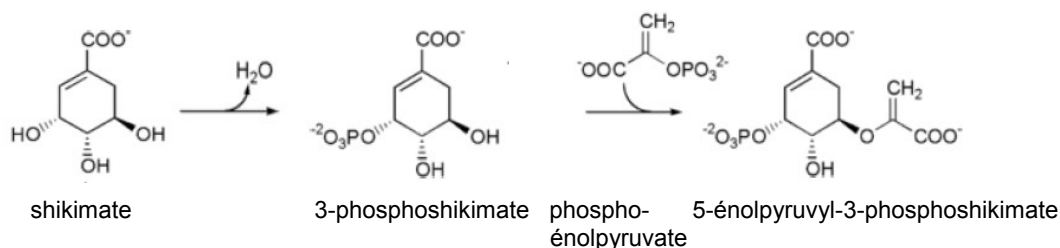


figure 7 : formation du 5-énolpyruvyl-3-phosphoshikimate

■ Formation du chorismate, par déphosphorylation, à partir du 5-énolpyruvyl-3-phosphoshikimate, catalysée par l'enzyme chorismate-synthase (EC.4.2.3.5) (figure 8) :

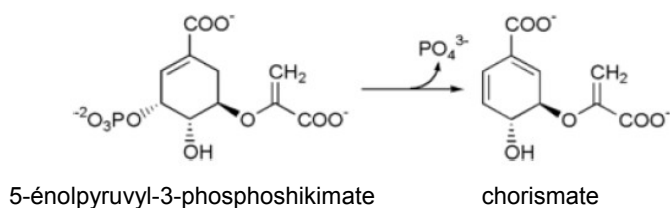


figure 8 : formation du chorismate

● **Formation des acides aminés aromatiques à partir du chorismate** : cette formation utilise le préphénate (ou acide préphénique), issu du chorismate :

■ Le chorismate est transformé en préphénate par la réaction de réarrangement de Claisen version aromatique ⁽²⁾, catalysée par l'enzyme chorismate-mutase (EC.5.4.99.5) (figure 9) :

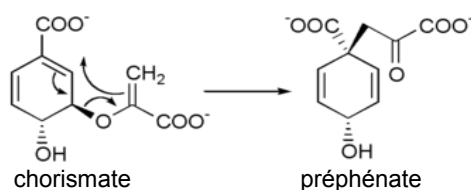


figure 9 : conversion du chorismate en préphénate par le réarrangement de Claisen

■ Formation de la phénylalanine à partir du préphénate (figure 10a) : par décarboxylation oxydative accompagnée de l'élimination du groupe hydroxyle -OH, le préphénate donne le phénylpyruvate ; celui-ci, par transamination avec l'alpha-cétoglutarate, lui-même issu du glutamate, donne la phénylalanine.

■ Formation de la tyrosine à partir du préphénate (figure 10b) : par décarboxylation oxydative sans élimination du groupe hydroxyle, le préphénate donne le 4-hydroxyphénylpyruvate, qui est ensuite transformé en tyrosine par transamination à partir du glutamate.

■ Formation du tryptophane à partir du préphénate (figure 10c) : elle met en jeu six réactions complexes, donnant successivement l'antranilate, l'indole-3-glycéril-phosphate, l'indole, et enfin, par l'enzyme tryptophane-synthase (EC.4.2.1.20), le tryptophane.

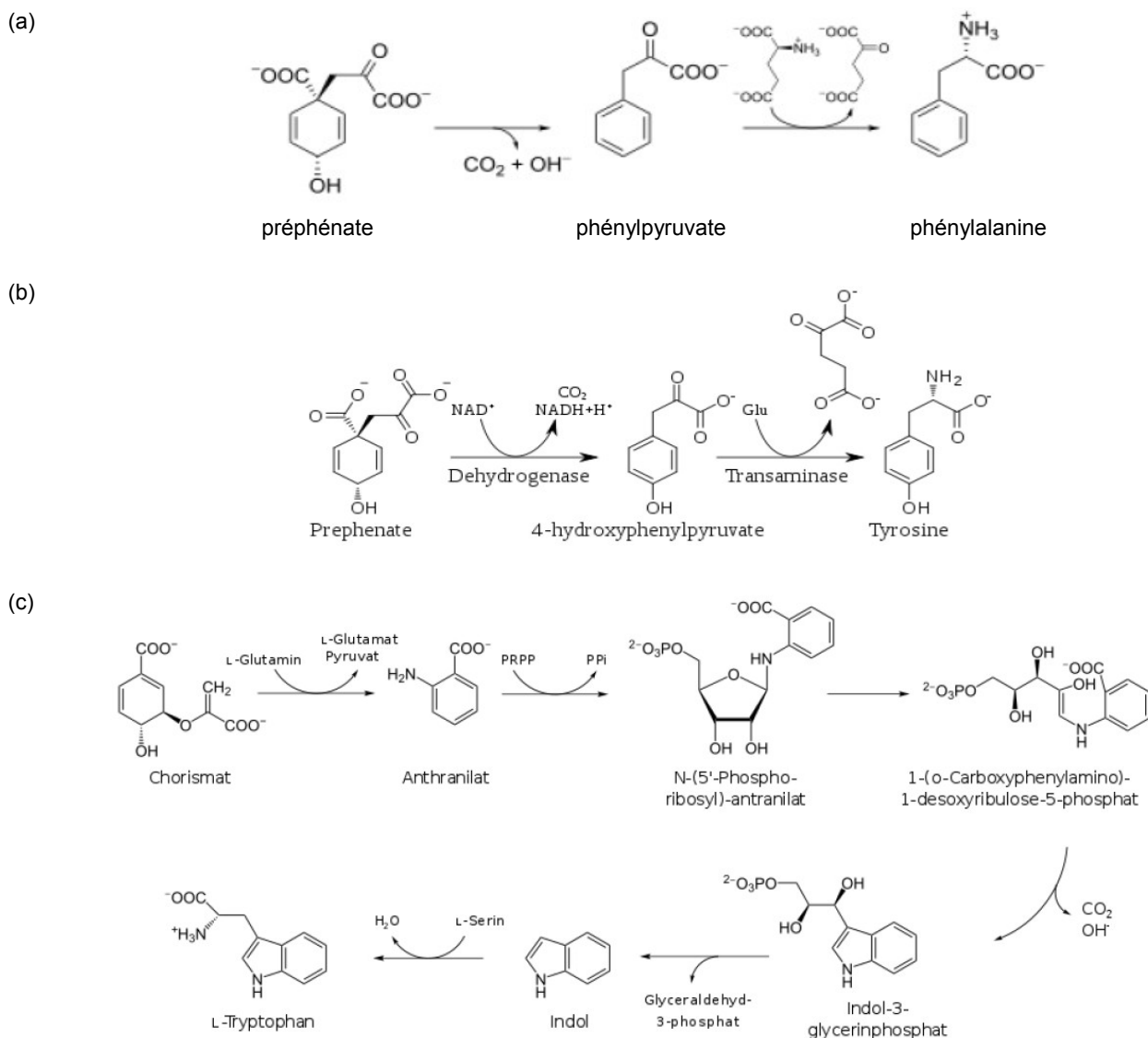


figure 10 : formation de la phénylalanine, de la tyrosine, du tryptophane à partir du chorismate

2 Sur une présentation du réarrangement de Claisen voir par exemple référence [13].

● **Formation de l'acide cinnamique et de l'acide coumarique** (ou para-coumarique) à partir de la phénylalanine et de la tyrosine : la synthèse de l'acide cinnamique à partir de la phénylalanine est catalysée par l'enzyme phénylalanine ammonia-lyase (PAL, EC.4.3.1.24), qui est présente seulement chez les plantes supérieures et les champignons (elle n'existe pas chez les cellules animales) et est activée par le phytochrome ⁽³⁾. L'acide cinnamique conduit aussi à la synthèse de l'acide coumarique avec l'activation par l'enzyme cinnamate 4-hydroxylase (C4H, EC.1.14.13.11) ; l'acide coumarique peut aussi être synthétisé à partir de la tyrosine, via l'enzyme tyrosine ammonia-lyase (TAL, EC.4.3.1.23) :

■ Synthèse de l'acide cinnamique (formule semi-développée $C_6H_5-CH=CHCOOH$) à partir de la phénylalanine (figure 11) :

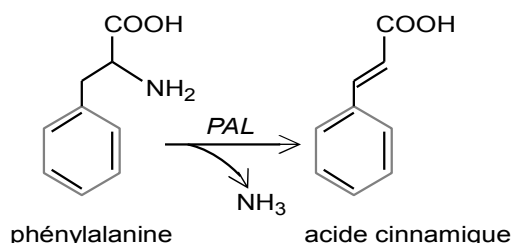


figure 11 : formation de l'acide cinnamique

Cette synthèse de l'acide cinnamique est l'élément fondamental de la voie de synthèse des phénylpropanoïdes qui forment l'une des classes de polyphénols.

■ Transformation de l'acide cinnamique en acide coumarique (formule brute $C_9H_8O_3$) : en toute rigueur c'est la forme isomère « para- » de l'acide coumarique qui est synthétisée, et que l'on appelle encore usuellement acide coumarique (figure 12) :

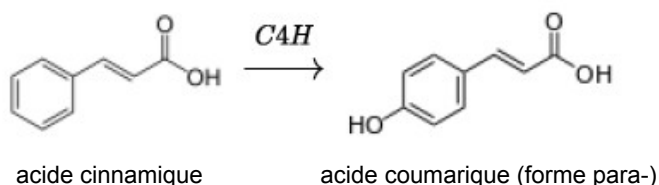


figure 12 : formation de l'acide para-coumarique à partir de l'acide cinnamique, activée par l'enzyme C4H

L'acide coumarique est ensuite l'entrée de la voie de synthèse des polyphénols appartenant à la classe des **phénylpropanoïdes** (voir points 2 et 3) :

- phénols simples ;
- acides phénols ; ils regroupent les acides hydroxycinnamiques, qui sont les dérivés hydroxylés de l'acide cinnamique (acide caféique, acide férulique, acide sinapique, acide cichorique), et les acides hydroxybenzoïques, qui sont les dérivés hydroxylés de l'acide benzoïque. Le squelette carboné des acides hydroxycinnamiques est (C6-C3) et celui des acides hydroxybenzoïques est (C6-C1) ;
- coumarines ;
- flavonoïdes, via le chalcone : isoflavonoïdes, anthocyanes. Les flavonoïdes, comme les anthocyanes, les bétalaïnes, les caroténoïdes, sont à l'origine des pigments des plantes (voir par exemple réf. [18]) ;
- monolignols : ce sont des précurseurs des lignanes (composés de deux unités de monolignols) ;
- lignines (polymères des monolignols) ;
- stilbénoides, qui sont des dérivés hydroxylés du stilbène, et suivent la voie de synthèse du chalcone ;
- chromones : flavonoïdes dérivés du chromone.

■ Formation de l'acide coumarique à partir de la tyrosine (figure 13) :

3 Le phytochrome est un pigment récepteur de la lumière (photorécepteur) présent dans toutes les plantes terrestres, certaines algues, certaines bactéries (cyanobactéries...), certains champignons (mycètes) et eucaryotes unicellulaires (diatomées) (référence [4])

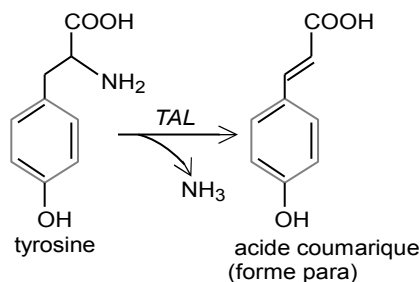


figure 13 : formation de l'acide para-coumarique à partir de la tyrosine, activée par l'enzyme TAL

► **Biosynthèse des phénols par la voie acide acétique** (ou voie polyacétate) :

• **Généralités** : La voie des polyacétates intervient pour des composés comprenant un noyau aromatique préalablement synthétisé par la voie shikimate.

Par cette voie, sont synthétisés les composés de la classe polycétide (ou polyketide), à laquelle appartiennent certains composés phénoliques.

Les polycétides forment un très large groupe de métabolites secondaires ⁽⁴⁾ ; ceci est dû à leurs biosynthèses complexes comparables à celles des acides gras (réf. [23]), qui mettent en jeu des enzymes spécifiques (voir par exemple réf. [15], [16], [20]).

La diversité structurelle et fonctionnelle des polycétides les rend présents dans la biochimie des microorganismes (réf. [22]), des champignons, des plantes (exemple : pigments des plantes, réf. [18]), ainsi que de certains animaux marins ; pour les mêmes raisons ils sont une grande source d'intérêt biologique, médical (exemple : antibiotiques, voir par exemple réf. [19], [21]), agronomique, industriel. En contrepartie, ils peuvent aussi présenter des facteurs de toxicité.

De nombreuses études montrent qu'il est possible de synthétiser des formes de polycétides capables de fournir des bio-activités nouvelles ou améliorées (voir par exemple réf. [14], [17]).

• **Synthèses et types de polycétides** : Les polycétides proviennent de la condensation, ou polymérisation, répétée plusieurs fois, de sous-unités acétyle ou bien malonyl, par des enzymes spécifiques : les polycétides synthases (PKS).

■ Définitions :

- Unité acétyle : groupement acyle de l'acide acétique. Formule brute CH_3CO .
- Acide malonique, ou acide propanedioïque, de formule brute $\text{HCOOC-CH}_2\text{-COOH}$ (figure 14).

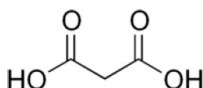


figure 14 : acide malonique

■ NB : L'acide malonique peut être synthétisé à partir de l'acide chloroacétique ($\text{C}_2\text{H}_3\text{ClO}_2$) : en présence de carbonate de sodium (Na_2CO_3) et de cyanure de sodium (NaCN) on obtient, par substitution nucléophile, l'acide cyanoacétique ($\text{C}_3\text{H}_3\text{NO}_2$), puis le malonate de sodium après hydrolyse avec l'hydroxyde de sodium NaOH ; l'acide malonique est ensuite obtenu après acidification du malonate de sodium (figure 15) :

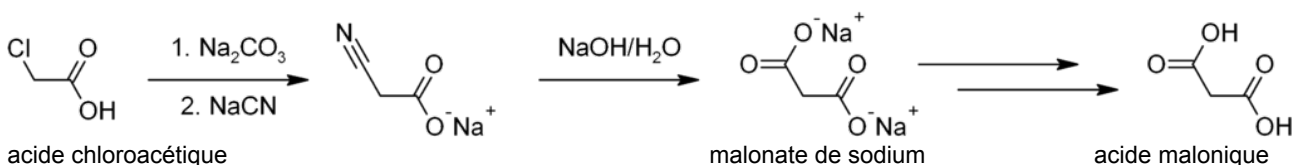


figure 15 : synthèse de l'acide malonique

⁴ Un métabolite est un composé organique intermédiaire dans le métabolisme d'un organisme vivant, ou bien un composé organique issu de ce métabolisme. Un métabolite est généralement formé de petites molécules ou de monomères ; ce n'est donc pas une macromolécule ni un polymère. Les métabolites sont classés en métabolites primaires et en métabolites secondaires. Les métabolites primaires interviennent directement dans les processus biochimiques vitaux de l'organisme, comme par exemple la reproduction cellulaire. Sont des métabolites primaires : acides aminés, acides carboxyliques, alcools, antioxydants, nucléotides, polyols, vitamines, etc. Les métabolites secondaires contribuent seulement de manière indirecte aux processus vitaux de la cellule ; ils ont cependant des fonctions importantes dans les défenses de l'organisme, ou encore dans les interactions biologiques avec l'environnement de l'organisme. Sont des métabolites secondaires : antibiotiques, pigments, etc.

■ **Remarque sur la toxicité de l'acide malonique** : Non seulement l'acide malonique pur est hautement inflammable et néfaste pour les voies respiratoires, mais encore, sur le plan biologique, il s'avère toxique. En effet, à dose élevée, l'acide malonique a pour effet, dans l'organisme, d'inhiber les activités enzymatiques, avec pour conséquence de perturber le cycle de Krebs (réf. [12], et sur les conséquences des perturbations du cycle de Krebs [27]). Par ailleurs, si l'analyse biochimique du sang montre des taux élevés simultanément d'acide malonique et d'acide méthylmalonique ($\text{HOOC-CH}(\text{CH}_3)\text{-COOH}$), le diagnostic peut conclure à une pathologie appelée « acidurie combinée malonique et méthylmalonique » (CMAMMA) (voir par exemple réf. [25]), en plus du fait qu'un taux élevé d'acide méthylmalonique est signe d'une carence en vitamine B12.

■ Les polycétides contiennent des groupements carbonyle et méthylène alternés :
($-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-$)

■ Parmi les coenzymes qui interviennent dans les enzymes PKS figure la coenzyme malonyl-coenzyme A (ou **malonyl-CoA**) présente dans la voie de synthèse des polycétides. C'est pourquoi la voie polyacétate des phénols est aussi appelée **voie malonyl**.

Dans cette structure, la coenzyme A (CoA) est une coenzyme de transfert du groupement acyle (celui-ci, de formule brute RCO- , provient d'un acide carboxylique ayant perdu son groupement hydroxyle $-\text{OH}$).

La structure de malonyl-CoA est celle de l'**acide malonique** associé par liaison thiol à CoA (un thiol est un composé organosulfuré de formule R-SH) (figure 16) ; mais la synthèse de malonyl-CoA provient de la carboxylation de l'acétyl-coenzyme A (acétyl-CoA). L'acétyl-CoA est un thioester formé par l'acide acétique et CoA (un thioester, ou ester sulfurique, résulte de la condensation d'un sulfure avec un groupement acyle, figure 17).

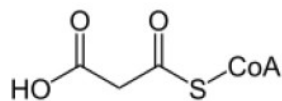


figure 16 : malonyl-CoA

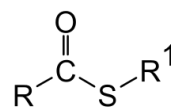


figure 17 : structure d'un thioester

Une fois formées les malonyl-CoA se condensent par réactions successives de condensation de Claisen (réf. [28] point 13.4), avec décarboxylation. Elles donnent alors des précurseurs des polycétides (ce sont des poly- β -céto-thioesters). Exemple à la figure 18 de la biosynthèse de l'acide orsellinique (ou acide orselique), qui est un acide phénol dérivé d'un polycétide, et ayant un rôle important dans la biochimie des lichens (voir par exemple réf. [7], [24], et sur les acides phénols dans les lichens [6]).

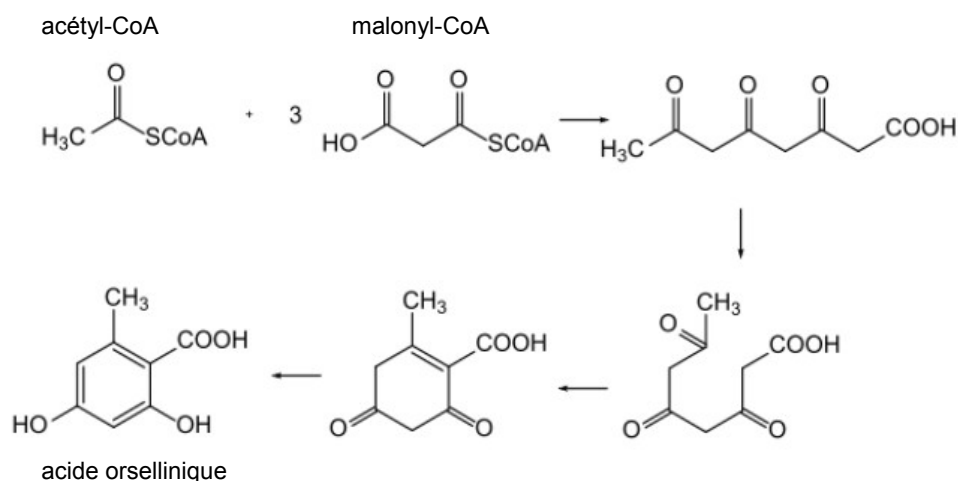


figure 18 : biosynthèse de l'acide orsellinique à partir de l'acétyl-CoA. La molécule d'acide orselique peut être formée à partir de trois molécules de malonyl-CoA et d'une acétyl-CoA liée à une enzyme

■ Il y a une ou plusieurs condensations itératives d'acétyl-CoA avec la malonyl-CoA, accompagnées de décarboxylation donnant une fonction β -céto-thioester :

- la première condensation donne un groupe acétoacétyle (un dicétide) (voir par exemple réf. [26], [28] point 13.4) ;
- les condensations suivantes donnent des tricétides, tétracétides, etc.

Viennent ensuite les modifications éventuelles des polycétides produits via les enzymes PKS :

- réduction des groupes céto du β -céto-thioester, en méthylène ;
- cyclisation.

■ **Classement des polycétides** : Ces transformations font intervenir trois types de PKS (types I PKS, II PKS, III PKS), auxquels correspondent trois types de polycétides résultant de la voie où interviennent ces enzymes ⁽⁵⁾. D'où le classement suivant :

- **type I** : ce sont des macrolides (macrolactones), produits par les enzymes de type **I PKS** ; celles-ci sont des mégasynthèses multimodulaires à condensation non itérative ; elles sont sources principalement de polyéthers, de polyènes...
- **type II** : ce sont des molécules aromatiques produites par action itérative des enzymes dissociées type **II PKS**.
- **type III** : ce sont de petites molécules aromatiques produites chez les espèces fongiques ; les enzymes sont de type **III PKS** (chalcone synthase PKS).

● **Voie mixte** : Lorsque la formation du polyphénol résulte d'une voie polyacétate qui fait suite à une voie shikimate pour la formation du noyau aromatique, la voie est dite mixte. Si ce noyau aromatique a été préalablement formé par une autre voie que shikimate, la voie polyacétate qui conduit au polyphénol n'est pas mixte.

● **Quelques indications sur les applications des polycétides** :

■ En médecine (exemples) :

○ Comme antibiotiques (voir par exemple référence [30]) :

- Geldanamycine : polycétide type I, antitumoral qui inhibe la fonction de la protéine HSP90 qui intervient dans les cycles cellulaires, les défenses cellulaires, l'apoptose (« suicide » cellulaire), l'angiogenèse (formation des vaisseaux sanguins à partir du réseau existant), l'oncogenèse (figure 19a).
- Doxycycline (classe des tétracyclines) : antibactérien, antiparasite, pneumonie bactérienne, infections à chlamydia, maladie de Lyme, choléra, typhus, syphilis, paludisme (en association avec la quinine) (figure 19b).
- Érythromycine : infections des voies respiratoires, cutanées, à chlamydia, maladie inflammatoire pelvienne, syphilis (figure 19c).
- etc.

○ Comme antifongiques :

- Amphotéricine B : infections dues aux champignons, leishmaniose (figure 19d).
- Nystatine : candidoses... (figure 19e).
- etc.

■ En agriculture (exemples) :

○ Comme pesticides :

- Avermectine : parasites et vers des plantes (figure 19f).
- etc.

■ En biotechnologie, ingénierie des protéines (exemples) :

- Assemblages des PKS (voir par exemple référence [29]).
- etc.

■ En matériaux, en agroalimentaires (exemples) :

○ Comme pigments, colorants :

- 1,4-Dihydroxyanthraquinones (quinizarine) : poudre cristalline utilisée comme colorant orange (figure 19g).
- etc.

○ En complémentation alimentaire :

- Curcumine (figure 19h).
- Daidzéine : transport des signaux cellulaires, réponses aux attaques pathogènes (figure 19i).
- etc.

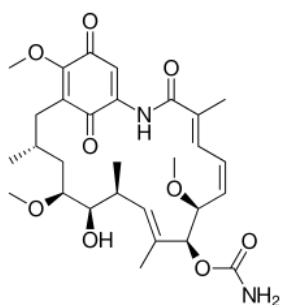


figure 19a : Geldanamycine

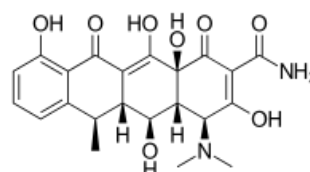


figure 19b : Doxycycline

5 Il existe aussi des polycétides hybridés avec des peptides non ribosomiques (Hybrid NRP-PK et PK-NRP).

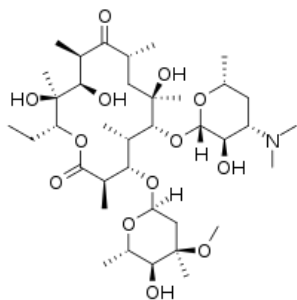


figure 19c : érythromycine

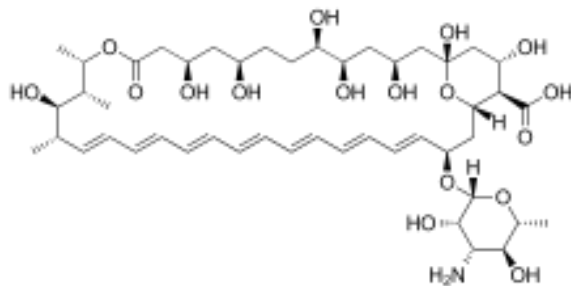


figure 19d : Amphotéricine B

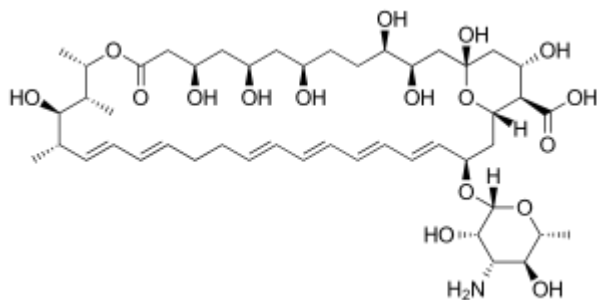


figure 19e : Nystatine

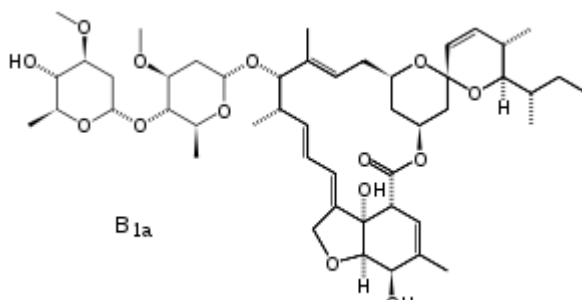


figure 19f : Avermectine

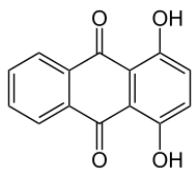


figure 19g : 1,4-Dihydroxyanthraquinone

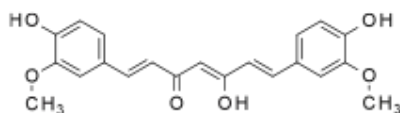


figure 19h : Curcumine

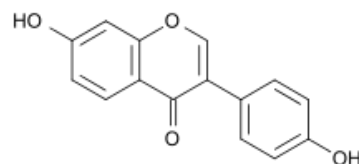


figure 19i : Daidzéine

figure 19 : exemples de polycétides

► Exemples de phénols résultant de la voie shikimate, ou de la voie polyacétate, ou de la voie mixte (figure 20) :

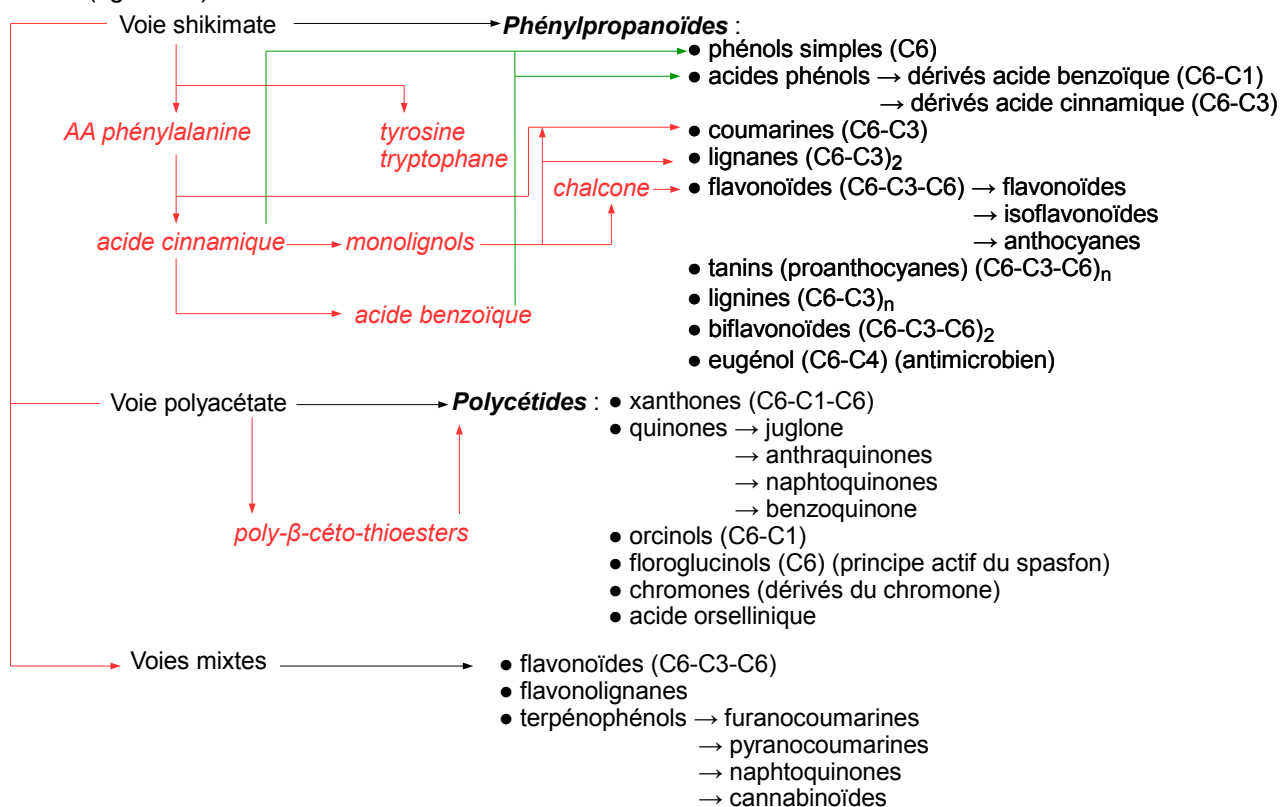


figure 20 : résumé simplifié des voies de synthèse des phénols, et exemples de composés

2 – Composés phénoliques simples

2-1 – Phénols simples ⁽⁶⁾

Quelques exemples :

► **Phénol** (figure 21), (voir aussi référence [31]) : formule brute C_6H_5OH . C'est le composé phénol le plus simple. Il n'existe pas à l'état naturel, c'est un produit de synthèse. À l'état pur, il se présente sous forme de cristaux blancs. Substance très corrosive, très toxique pour la peau (brûlures graves et difficiles à soigner) et capable de traverser les tissus humains et atteindre l'organisme, le phénol doit être manipulé avec précautions. Au contact de l'air le phénol est légèrement oxydé, et donne des quinones responsables du virage de la couleur au rouge.

Le phénol est synthétisé industriellement par le procédé au cumène (Hock et Lang, 1944) (figure 22) : ce procédé consiste à faire réagir le benzène (C_6H_6), le propylène ($CH_3-CH=CH_2$) et l'oxygène O_2 ; la réaction donne un intermédiaire, le cumène ou isopropylbenzène ($C_6H_5CH(CH_3)_2$), et en produits finaux le phénol et l'acétone ou propanone (C_3H_6O)⁽⁷⁾. La réaction est souvent catalysée avec l'acide phosphorique (H_3PO_4).

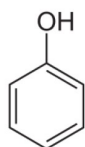


figure 21 : phénol

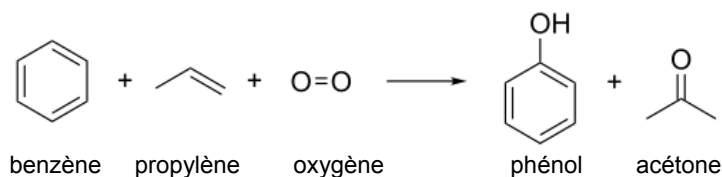


figure 22 : bilan global du procédé au cumène de synthèse du phénol

Principales utilisations du phénol :

- Médecine : antiseptique, notamment lors des opérations chirurgicales. Traitement des ongles incarnés.
- Parfumerie : précurseur de nombreux phénols (vanilline, eugénol, thymol...).
- Chimie : préparation de l'indicateur d'acidité phénolphthaléine.
- Biologie moléculaire : extraction des acides nucléiques.
- Obtention du fongicide chlorophénol.
- Agroalimentaire : conservateur de la viande.
- Textiles, matériaux : hydrogénation du phénol conduisant au cyclohexanol, à partir duquel est obtenu l'acide adipique qui intervient dans la préparation du nylon.

► **Catéchol** (ou **pyrocatéchol** ou 1,2-dihydroxybenzène), formule brute $C_6H_4(OH)_2$, figure 23a : c'est un diphenol (porte 2 fonctions hydroxyle -OH). Le catéchol se retrouve comme produit synthétisé dans certaines plantes. Il peut être obtenu par synthèse industrielle à partir de l'orthochlorophénol (ou 2-chlorophénol C_6H_5ClO , figure 23b) par réaction de fusion alcaline (réf. [35]). Il inhibe les réactions d'oxydation, ainsi que certaines polymérisations comme celle du styrène (qui ne peut donc pas se polymériser en polystyrène).

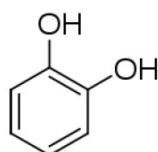


figure 23a : catéchol, ou pyrocatéchol

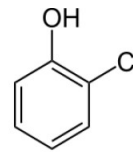


figure 23b : 2-chlorophénol, ou orthochlorophénol

► **Eugénol** (ou 4-allyl-2-méthoxyphénol, formule brute $C_{10}H_{12}O_2$) (figure 24a) : naturellement présent dans les essences du clou de girofle, de la cannelle et de certains piments, l'eugénol protège contre la corrosion notamment sur le lait. Il est utilisé dans la préparation de la vanilline (figure 24b) et, en pharmacologie, dans celle d'antiseptique en chirurgie dentaire. Il est toxique pour le foie.

► **Gaïacol** (ou 2-méthoxybenzène, formule brute $C_7H_8O_2$), possède une fonction méthoxyle $-OCH_3$ (figure 25). Ce phénol simple est naturellement présent dans les arbres du genre *Guaiacum*, dont le bois de gaïac, et plus particulièrement sa résine possède des propriétés médicinales ⁽⁸⁾. Il se dégage sous forme d'épaisse fumée odorante lors de la combustion du bois. Le gaïacol peut participer à la synthèse de la vanilline ou de l'eugénol. Il intervient dans la préparation pharmacologique de certains antiseptiques, anesthésiques locaux,

6 Voir aussi par exemple références [5], [33], [34].

7 Inversement, la désoxygénation du phénol peut conduire à l'obtention du benzène et d'un cyclohexane (référence [32]).

8 Les arbres du genre *Guaiacum*, menacés d'extinction, sont présents surtout en Amérique Centrale, aux Antilles, aux Bahamas, au Texas

expectorants.

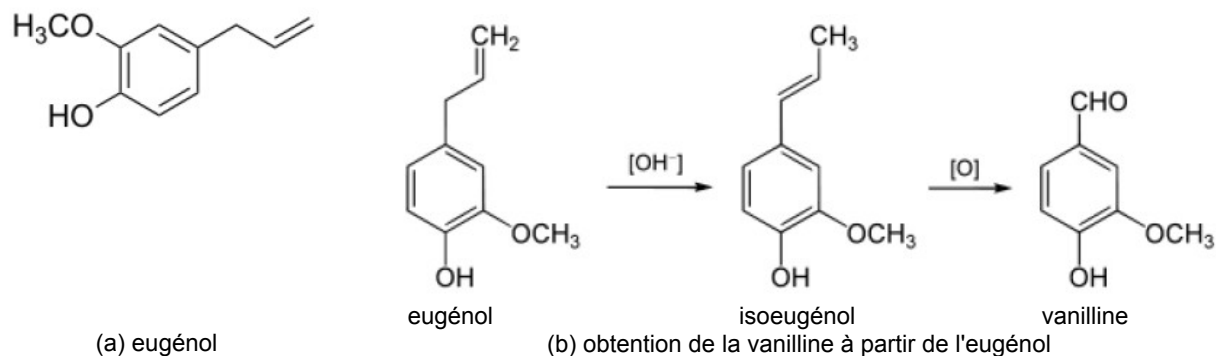


figure 24 : Eugénol, et son intervention dans la synthèse de la vanilline



2-2 – Acides phénols

On a vu que les acides phénols se répartissent en deux familles : les acides hydroxybenzoïques (dérivés de l'acide benzoïque), de squelette carboné (C6-C1), et les acides hydroxycinnamiques (dérivés de l'acide cinnamique), de squelette carboné (C6-C3).

Les acides hydroxybenzoïques ont des structures d'hétérosides (référence [2]), tandis que les acides hydroxycinnamiques forment principalement des esters de phénol⁽⁹⁾.

Le tableau 1 rassemble les structures des deux familles d'acides phénols, en indiquant quelques exemples.

Acides hydroxybenzoïques	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Acides hydroxycinnamiques
squelette carboné (C6-C1)					squelette carboné (C6-C3)
Acide benzoïque	H	H	H	H	Acide cinnamique
Acide salicylique	OH	H	H	H	Acide ortho-coumarique
Acide parahydroxybenzoïque	H	H	OH	H	Acide para-coumarique
Acide gentisique	OH	H	H	OH	
Acide protocatéchique	H	OH	OH	H	Acide caféique
Acide vanillique	H	OCH ₃	OH	H	Acide férulique
Acide gallique	H	OH	OH	OH	
Acide syringique	H	OCH ₃	OH	OCH ₃	Acide sinapique

Tableau 1 : monographie des acides phénols (source : référence [5])

3 – Polyphénols

Hormis les composés phénols cités aux paragraphe 2 précédent, les phénols simples et les acides phénols, le présent paragraphe concerne les deux autres grandes classes de polyphénols : les polycétides (issus de la voie polyacétate) et les phénylpropanoïdes (issus de la voie shikimate, auxquels appartiennent les phénols simples et les acides phénols) ; voir figure 20. Certains composés issus de la voie mixte (flavonoïdes, flavonolignages, terpénophénols) sont aussi abordés.

⁹ Les phénols acides hydroxycinnamiques, en tant qu'esters, contiennent un atome d'oxygène lié à un groupe carbonyle et ensuite à un groupe méthyle.

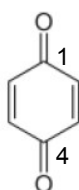
3-1 – Polycétides

► **Quinones** (référence [36]) : il s'agit plus exactement de dérivés d'une quinone, possédant au moins un groupement -OH.

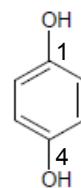
Une quinone est un composé organique comportant un cycle benzénique où 2 des 6 atomes de carbone C sont liés par double liaison à un atome d'oxygène O qui s'est substitué à l'hydrogène H : le cycle porte ainsi deux groupements carbonyle (-C=O), avec donc une liaison carbone α,β -insaturée. Lorsque au moins un des atomes O est lié à un atome H, formant alors le groupement hydroxyle (-OH), on obtient un phénol dérivé d'une quinone : ce composé fait ainsi partie des phénols dérivés des quinones. Ces dérivés quinones proviennent de la voie polyacétate, et sont donc des polycétides.

La nomenclature des quinones est la même que celle des phénols substitués (c'est-à-dire où H est substitué par O) : le plus petit numéro est celui du C porteur du groupement hydroxyle (-OH) et les autres numéros sont ceux des C liés aux groupements concernés par la substitution.

Exemple (figure 26) : à la quinone 1,4-benzoquinone ($C_6H_4O_2$) correspond le diphenol hydroxyquinone ou hydroquinone (figure 2) :



1,4-benzoquinone : les groupements hydroxyle portés par les atomes de carbone C1 et C4 sont remplacés par les atomes d'oxygène O avec une double liaison (liaisons carbone insaturés)



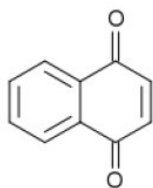
Hydroxyquinone (ou hydroquinone, ou 1,4-dihydroxybenzène) ; obtenu par réduction de la 1,4-benzoquinone. Inversement, son oxydation donne la benzoquinone. C'est un diphenol (il porte deux -OH)

figure 26 : la benzoquinone et l'hydroxyquinone

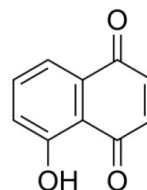
● **Phénols naphtoquinone** : la quinone correspondante est le 1,4-naphtoquinone ($C_{10}H_6O_2$), qui dérive du naphthalène.

Exemple :

■ **juglon** ou juglone ou juglandine (5-hydroxy-1,4-naphtoquinone, formule brute $C_{10}H_6O_3$), (figure 27). Il est présent notamment dans les racines, feuilles et écorces du noyer noir (famille des *Juglandaceae*). Ses effets biologiques sur les plantes environnantes provoquent leur retard de croissance, c'est pourquoi il est difficile de cultiver des végétaux auprès d'un noyer noir ou d'autres arbres qui contiennent le juglon (tels les *Fabaceae*) (référence [37],[39]). Le juglon isolé se présente sous forme de cristaux blancs ou rouges, très solubles dans l'eau chaude et les solutions alcooliques, insolubles dans l'eau froide. Il peut être utilisé comme colorant en cosmétologie et agro-alimentaire, herbicide (réf. [38]) et, en pharmacologie, comme agent de traitement de certaines maladies de la peau (réf. [40]). Il est toxique pour la peau, les yeux, les voies respiratoires.



squelette de la 1,4-naphtoquinone



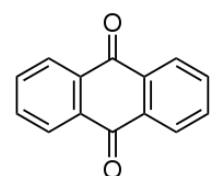
juglon (5-hydroxy-1,4-naphtoquinone) : dérivé du squelette de la 1,4-naphtoquinone. Les atomes oxygène O ont une liaison double aux carbone C1 et C4, et la fonction hydroxyle -OH est portée par le carbone C5

figure 27 : structure du juglon (phénol polycétide) et de la 1,4-naphtoquinone correspondante

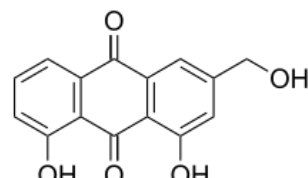
● **Phénols anthraquinone** ou anthraquinonoïdes : la quinone correspondante a pour squelette 9,10-anthraquinone ($C_{14}H_8O_2$), qui est un dérivé de l'anthracène (figure 28). Les phénols anthraquinone sont très présents chez les insectes et les plantes ; ils interviennent souvent dans leur pigmentation (carmin de la cochenille, latex d'aloès, séné, rhubarbe, nerprun cascara, champignons, lichens...).

Les anthraquinones sont ainsi utilisés dans de nombreux processus de fabrication de colorants

Le phénol dérivé 2-éthylanthraquinone est utilisé dans un cycle catalytique pour la synthèse de l'eau oxygénée (peroxyde d'hydrogène) (figure 29).



9,10-anthraquinone



Aloès émodine : 1,8-dihydroxy-3-(hydroxyméthyl)anthraquinone, isomère de l'émodyne présent dans le latex de l'aloès. Il a des effets laxatifs très puissants.

figure 28 : structure de la 9,10-anthraquinone, correspondant à celles des phénols polycétides anthraquinones, et exemple de l'aloès émodine

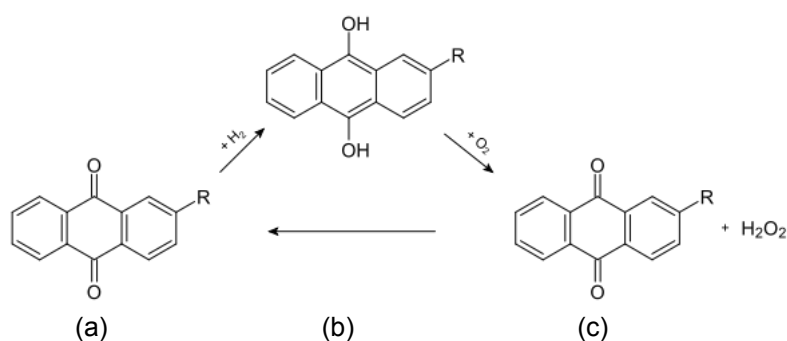
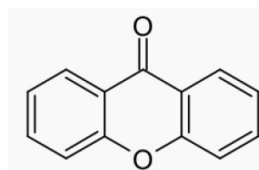


figure 29 : obtention de l'eau oxygénée par le procédé BASF :

le 2-alkyl-anthraquinone (a), qui est la quinone source, est hydrogénée en 2-alkyl-anthrahydroquinone (b), qui est un phénol ; celui-ci réagit avec l'oxygène O_2 en donnant une anthraquinone et le peroxyde d'oxygène H_2O_2 (eau oxygénée) (c). Le groupement R est par exemple CH_2CH_3 (éthyle)

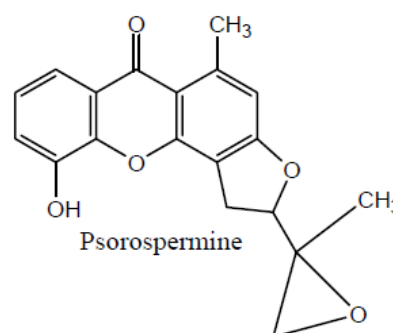
► **Xanthones**, squelette (C6-C1-C6) (référence [9]) : les phénols xanthonés ou xanthonoïdes dérivent du squelette xanthone (formule brute $C_{13}H_8O_2$, figure 30), où les deux cycles benzéniques latéraux portent un ou plusieurs groupements hydroxyle (-OH). Ils sont souvent des composants des pigments jaunes des plantes : bintangur (*Calophyllum tomentosum*, famille *Calophyllaceae*) du Sri Lanka, *Swertia punicea* (famille *Gentianaceae*), *Psorospermum febrifugum* (famille *Hypericaceae*) en Afrique sub-saharienne, *Cassia reticulata* (famille *Fabaceae*), etc. Certains xanthonés sont aussi cytotoxiques, comme dans le latex de *Garcinia handburyi*.

Certains xanthonés sont utilisés en pharmacologie pour leurs propriétés anti-inflammatoires (réf. [10]).



Xanthone

Phénol xanthonoïde psorospermine, présent dans les substances de *Psorospermum guineense*, contribue au traitement de certaines dermatoses (référence [41]) →



Psorospermine

figure 30 : structure de la xanthone, et exemple de phénol xanthone, la psorospermine

► **Orcinols**, squelette (C6-C1) : la structure des orcinols est celle du résorcinol complétée de différents groupements liés aux atomes de carbone qui ne portent pas la fonction hydroxyle (-OH). Ce sont des diphenols (deux fonctions hydroxyle). Exemples :

● **Résorcinol**, ou résorcine, ou 1,3-dihydroxybenzène (formule brute $C_6H_4(OH)_2$, figure 31). Il est sous forme de cristaux blancs qui rosissent à la lumière. Il intervient dans de nombreuses réactions de condensation avec des composés organiques. Ses isomères sont le catéchol et l'hydroquinone (figures 2 et 26), ceux-ci pouvant s'oxyder plus facilement que le résorcinol. Le résorcinol s'oxyde en donnant le dioxyde de carbone CO_2 et l'eau H_2O . La réaction du résorcinol et de l'anhydride de l'acide phthalique (formule brute $C_8H_4O_3$) donne, par déshydratation, la fluorescéine ($C_{20}H_{12}O_5$), un colorant (figure 31) :

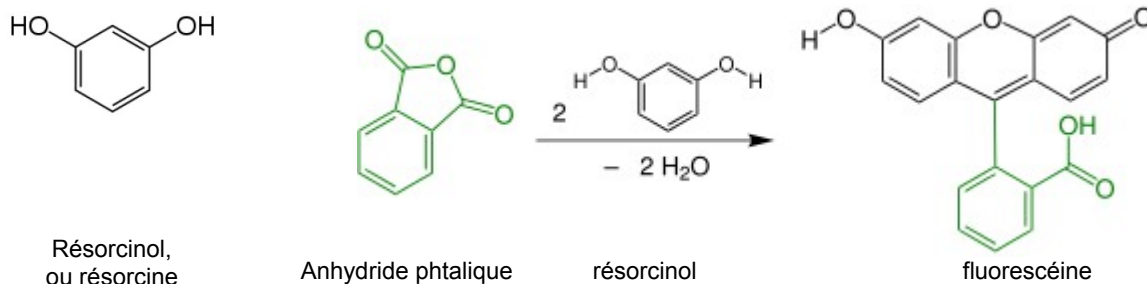


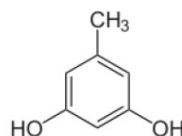
figure 31 : résorcinol et réaction avec l'anhydride phthalique donnant la fluorescéine

Toxicité : irritations de la peau et des muqueuses ; risque mortel en cas d'ingestion.

Utilisations : résines, adhésifs et colles, teintures, préparation des antiseptiques...

• **Orcinol**, ou orcine, ou 3,5-dihydroxytoluène, formule brute $C_7H_8O_2$ (figure 32) : en présence d'eau, l'orcinol est sous forme de cristaux transparents qui rougissent à l'air. Il est présent dans les lichens.

figure 32 : structure de l'orcinol



► **Floroglucinols**, ou phloroglucinols, ou phloroglucine, ou 1,3,5-benzène-triol (les fonctions hydroxyle -OH sont portées par les carbone C1, C3, C5 du cycle benzénique), squelette (C6). Le floroglucinol est l'un des trois isomères du benzène-triol (formule brute $C_6H_3(OH)_3$) ; les deux autres isomères sont l'**hydroxyquinol** ou 1,2,4-benzène-triol (fonction hydroxyle aux carbone C1, C2, C4) et le **pyrogallol** ou 1,2,3-benzène-triol (fonction hydroxyle aux carbone C1, C2, C3) (figure 33).

Le floroglucinol se présente sous forme de cristaux incolores. Il est utilisé dans la synthèse d'explosifs et en pharmacologie.

Le pyrogallol se présente sous forme de cristaux blancs qui, plongés dans une solution basique initialement incolore, la font teinter en violet, car le pyrogallol absorbe facilement l'oxygène. Il est utilisé en pharmacologie pour la préparation d'antiseptiques.

L'hydroxyquinol se présente sous forme de cristaux incolores, solubles dans l'eau. En contact avec l'air, ces cristaux deviennent noirs et insolubles dans l'eau. L'hydroxyquinol intervient dans de nombreuses réactions de biodégradation de substances aromatiques, mais aussi dans leur biosynthèse (voir par exemple référence [42]).

Parmi les procédés de synthèse de l'hydroxyquinol il y a la déshydratation du fructose selon :

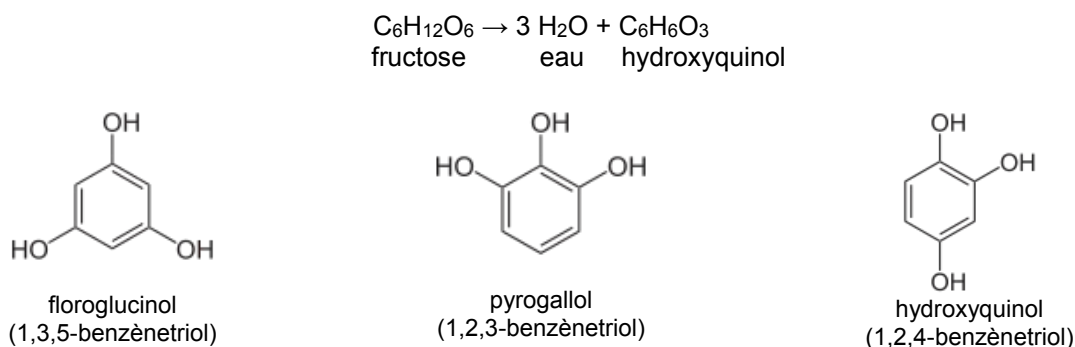


figure 33 : isomères du benzène-triol

3-2 – Phénylpropanoïdes

► **Phénols simples** et **acides phénols** : nous avons vu des définitions et des exemples au paragraphe 2.

► **Coumarines** :

• Ces phénols sont des dérivés hydroxylés de la coumarine simple (qui est une lactone ⁽¹⁰⁾, la 2H-1-benzopyrane-2-one). Leur squelette carboné est (C6-C3). Les coumarines qui ne sont pas associées à une chaîne organique (coumarines aglycones) portent des groupements méthoxy (-OCH₃). Leur structure générale est représentée au tableau 2.

• Mais les coumarines peuvent aussi être la partie aglycone d'un hétéroside (réf. [2]) ; elles ont alors

¹⁰ Référence [43].

la structure générale listée au tableau 3 (**glucosides de coumarines**).

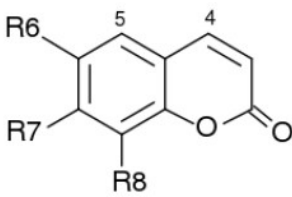
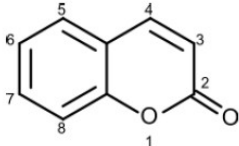
structure générale	R6	R7	R8	désignation
 coumarines (phénols) dérivés de la coumarine simple	H	OH	H	Ombelliférone (C ₉ H ₆ O ₃) sources végétales : Ombellifères absorbe les UV, composant des crèmes solaires
	OH	OH	H	Esculétol (C ₉ H ₆ O ₄) ou esculétine sources végétales : famille des Sapindaceae, présente sous forme hétéroside esculine ou esculoside ; certaines propriétés médicinales
	OCH ₃	OH	H	Scopolétol (C ₁₀ H ₈ O ₄), ou scopolétine sources végétales : Belladone de Hongrie, belladone du Japon, chicorée, passiflore, etc.
	OCH ₃	OCH ₃	H	Scopanone (C ₁₀ H ₁₀ O ₄)
	OCH ₃	OH	OH	Fraxétol (C ₁₀ H ₈ O ₅) sources végétales : écorce des frênes, des marrons d'Inde...
 coumarine simple (lactone)	La coumarine simple (2H-1-benzopyrane-2-one), qui est la lactone dont les phénols coumarines sont dérivés, correspond donc à la configuration où R6, R7, R8 sont H : les carbone 6, 7, 8 sont liés à l'hydrogène H.			

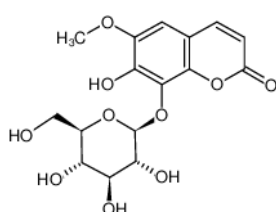
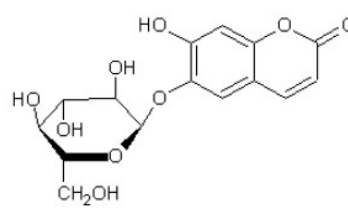
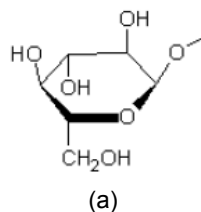
tableau 2 : structure générale des coumarines aglycones, dérivés hydroxylés de la lactone coumarine

La coumarine (partie aglycone) des glucosides de coumarines est liée à un β-D-glucopyranosyl (figure 34) au niveau de l'un des carbone du cycle benzénique C6, C7 ou C8, par l'oxygène O qui appartenait à la fonction hydroxyle (-OH) portée par ce carbone (groupement β-D-glucopyranosyloxy), tableau 3 :

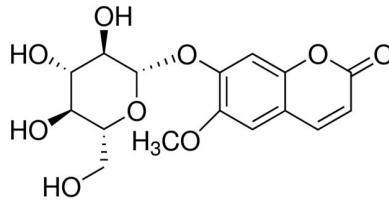
désignation	R6	R7	R8
Skimmine (7-O-glucosyl-ombelliférone) (C ₁₅ H ₁₆ O ₈), figure 35 (partie aglycone de cet hétéroside : coumarine ombelliférone, liaison au glucosyl par oxygène en C7)	H	β-D-glucopyranosyloxy (lié à C7)	H
Esculine, ou esculoside (6-O-glucosyl-esculétol) (C ₁₅ H ₁₆ O ₉) (partie aglycone de cet hétéroside : coumarine esculétol, liaison au glucosyl par oxygène en C6) (figure 34)	β-D-glucopyranosyloxy (lié à C6)	OH	H
Cichoriine (7-O-glucosyl-esculétol) (C ₁₅ H ₁₆ O ₉) (partie aglycone de cet hétéroside : coumarine esculétol, liaison au glucosyl par oxygène en C7)	OH	β-D-glucopyranosyloxy (lié à C7)	H
Scopoline (7-O-glucosyl-6-méthoxycoumarine), ou scopoloside (C ₁₆ H ₁₈ O ₉), figure 35 (partie aglycone de cet hétéroside : coumarine scopolétol, liaison au glucosyl par oxygène en C7)	OCH ₃	β-D-glucopyranosyloxy (lié à C7)	H
Fraxoside (7-O-glucosyl-fraxétol) (C ₁₆ H ₁₈ O ₁₀), figure 35 (partie aglycone de cet hétéroside : coumarine fraxétol, liaison au glucosyl par oxygène en C7) source végétale : frêne	OCH ₃	β-D-glucopyranosyloxy (lié à C7)	OH

tableau 3 : glucosides de coumarines (les coumarines sont la partie aglycone d'un hétéroside)

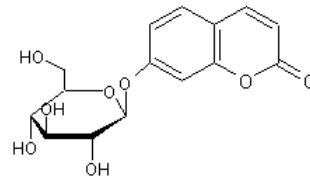
figure 34 : groupement β -D-glucopyranosyl avec une liaison oxygène -O- (a) et exemple de l'esculose, glucoside de la coumarine esculétol (b). Source végétale : marronnier d'inde ; propriétés veinotoniques



Fraxoside (C₁₆H₁₈O₁₀)



Scopoline (C₁₆H₁₈O₉)



Skimmine (C₁₅H₁₆O₈)
(voir par exemple réf. [47])

figure 35 : exemples de glucosides de coumarine

• Les coumarines peuvent aussi être liées à des monoterpènes ou, plus rarement, à des sesquiterpènes (les terpènes font partie de la vaste famille des hydrocarbures et sont souvent sous forme de composés organiques volatils COV, voir par exemple référence [48]). Elles forment la famille des **prényloxycoumarines** (exemples tableau 4).

désignation	R6	R7	R8
Auraptène (7-géranyloxy coumarine) (C₁₉H₂₂O₃) Source végétale : très présent dans les zestes d'agrumes. Propriétés anti-inflammatoires, anti-oxydants, antifongiques, et peut-être contre certains cancers (à l'étude)	H	O-géranyl (géranyloxy porté par le carbone C7)	H
Subérosine (7-méthoxy-6-(3-méthyl-2-butényl)-coumarine) (C₁₅H₁₆O₃)	Amylényl (porté par le carbone C6) : 3-méthyl-2-butényl	OCH ₃ (méthoxy porté par le carbone C7)	H
Osthole (7-méthoxy-8-(3-méthyl-2-butényl)-coumarine) (C₁₅H₁₆O₃)	H	OCH ₃ (méthoxy porté par le carbone C7)	Amylényl (porté par le carbone C8) : 3-méthyl-2-butényl

tableau 4 : exemples de prényloxycoumarines (coumarines terpéniques)

• Les coumarines peuvent aussi être liées à des composés organiques cycliques, comportant 5 ou 6 atomes de carbone C ; cette liaison est une fusion, c'est-à-dire des atomes C appartiennent à la fois au cycle de la coumarine et au cycle du composé supplémentaire.
Si le composé supplémentaire avec lequel la coumarine fusionne est un cycle furane, le nouveau composé résultant est une **furanocoumarine**, ou furocoumarine ⁽¹¹⁾. Si le composé supplémentaire est un cycle

11 Sur les furanocoumarines, leur synthèse, et des exemples, voir références [45], [49], [51].

pyrane, le nouveau composé résultant est une **pyranocoumarine**. Le furane est un cycle à 5 atomes dont l'un est l'oxygène O et les quatre autres carbone C (formule brute C_4H_4O). Le pyrane est un cycle à 6 atomes dont l'un est O et les cinq autres sont C (formule brute C_5H_6O) (figure 36).

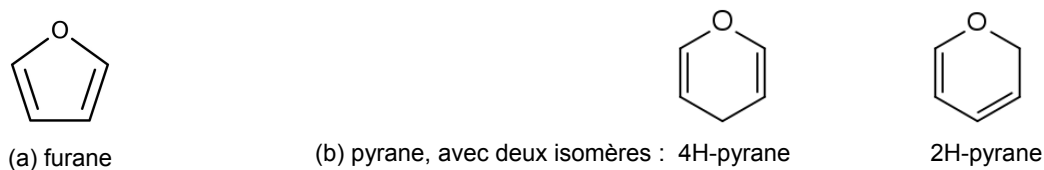


figure 36 : furane et pyrane

La coumarine peut être accolée à l'autre composé par les carbone C6 et C7 du cycle (cf. tableau 2) : le composé résultant est alors linéaire (fusion dans le prolongement de la coumarine). Si la coumarine est accolée par les carbone C7 et C8, le composé résultant est angulaire (sur le côté). On a alors quatre configurations (figures 37 et 38) :

- Furanocoumarines linéaires. Exemples : figure 37a
- Furanocoumarines angulaires. Exemples : figure 37b
- Pyranocoumarines linéaires. Exemples : xanthylétine.
- Pyranocoumarines angulaires, c'est la forme la plus répandue. Exemples : samidine, visnadine, séseline (figure 38).

Les furanocoumarines et les pyranocoumarines sont des terpénophénols, issus de la voie de synthèse mixte shikimate et polyacétate.



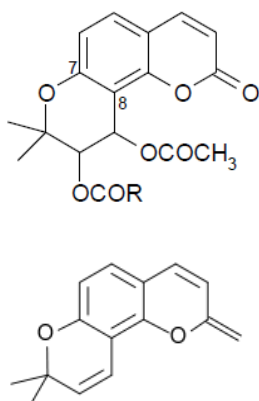
(a) **Furanocoumarines linéaires** :

Psoralène : $R_1 = H$; $R_2 = H$
 Bergaptène (5-méthoxypsoralène ou bergaptène-(5-MOP)) :
 $R_1 = OCH_3$; $R_2 = H$
 Xanthotoxine (8-méthoxypsoralène ou xanthotoxine-(8-MOP)) :
 $R_1 = H$; $R_2 = OCH_3$
 Bergaptol : $R_1 = OH$; $R_2 = H$
 Xanthotoxol : $R_1 = H$; $R_2 = OH$
 Isopimpinelline : $R_1 = OCH_3$; $R_2 = OCH_3$

(b) **Furanocoumarines angulaires** :

Angélicine : $R_1 = H$; $R_2 = H$
 Isobergaptène : $R_1 = H$; $R_2 = OCH_3$
 Sphondine : $R_1 = OCH_3$; $R_2 = OH$
 Pimpinelline : $R_1 = OCH_3$; $R_2 = OCH_3$

figure 37 : furanocoumarines (source : réf. [49])



← $R = -CH C(CH_3)_2-CH_3$: samidine

← $R = -CH(CH_3)-CH_2-CH_3$: visnadine

← séseline

figure 38 : exemples de pyranocoumarines angulaires

• Propriétés biologiques et pharmacologiques des coumarines :

Les coumarines assemblées à trois cycles furane sont des **afatoxines** (qui sont donc des furanocoumarines). Les aflatoxines sont produites par des moisissures et sont hautement cancérigènes.

Les furanocoumarines linéaires, surtout présentes dans le céleri, le persil, le panais, les agrumes, sont toxiques pour la peau (dermatites...).

Plus généralement, sur les propriétés toxiques ou bien curatives voir par exemple références [44], effets

anti-inflammatoires [46], agents potentiellement anticancéreux [50].

► **Lignanes** : Les lignanes résultent de la fusion de deux phénylpropanoïdes ; leur squelette carboné est (C6-C3)₂ où les carbone C sont répartis en deux cycles benzéniques et 6 carbone non aromatiques. Les structures obtenues sont alors assez diversifiées.

Les lignanes ont des propriétés anti-oxydantes, ils interagissent avec les enzymes (réf. [12]), ils sont liés à certains biorécepteurs. En particulier, leurs structures proches de certaines hormones, permettent à certains lignanes de se lier aux récepteurs des hormones sexuelles, tels ceux de l'œstrogène (ces lignanes, issus des végétaux supérieurs, sont alors des modulateurs phyto-oestrogènes ou SERM « *specific estrogen receptor modulators* ») (voir par exemple réf. [52]).

Les lignanes sont présents dans les graines (comme celles du lin, du sésame, de schizandra), les racines et rhizomes (certaines plantes *Podophyllum*). Certains lignanes sont aussi présents dans la flore intestinale. Exemples au tableau 5.

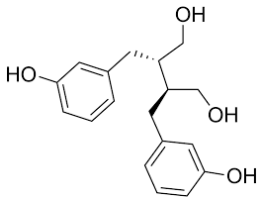
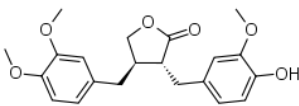
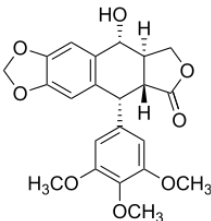
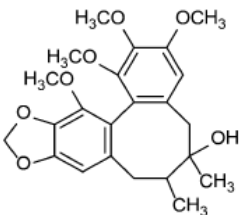
désignation	structure	sources, propriétés
Entérodiol (C ₁₈ H ₂₂ O ₄)		L'entérodiol est un lignane synthétisé dans par la flore intestinale (d'où son nom) à partir d'autres phénols lignanes présents dans les aliments (sécoisolaricirésinol, matairesinol, pinorésinol, laricirésinol, sésamine, etc.). Comme la plupart des lignanes, c'est un phytoestrogène. Son rôle dans la prévention et le traitement de certains cancers hormono-dépendants, comme pour beaucoup de lignanes, fait l'objet de nombreuses études (voir par exemple réf. [54]). Sous l'action des bactéries intestinales (flore colique), l'entérodiol se convertit par oxydation en entérolactone, qui est aussi un phytoestrogène (réf. [55], [5])
arctigénine (C ₂₁ H ₂₄ O ₆)		Présent dans les racines de certaines plantes Astéracées (par exemple Grande bardane, <i>Arctium lappa</i>). Tout comme l'hétéroside arctine, dont elle est la partie aglycone, la molécule d'arctigénine a des propriétés antivirales (réf. [55], [56]) et a une action dans le traitement du cancer (réf. [57]).
podophyllotoxine (C ₂₂ H ₂₂ O ₈)		Rhizomes de certains Podophylles, comme par exemple le Podophylle pelté (<i>Podophyllum peltatum</i>) ou d'Amérique (Berbéridacées). Propriétés cytotoxiques (antimitotiques) qui font du podophyllotoxine un agent antitumoral dans le cas du papillomavirus humain. La podophyllotoxine est vomitive, vermifuge, laxative, et très toxique. (réf. [5])
schizandrol B (C ₂₃ H ₂₈ O ₇)		Liane arborescente <i>Schizandra chinensis</i> (Schisandraceae). Graines riches en lignanes dont schizandrol B. Propriétés anti-oxydantes, hépatoprotectrices, toniques. Le schizandrol B, avec d'autres composés lignanes, contribuerait à réduire la dose nécessaire d'immunosuppresseur (comme le tacrolimus) dans certaines hépatites (réf. [53]).

tableau 5 : quelques lignanes

► **Flavonoïdes** : Leur squelette carboné est (C6-C3-C6), avec deux cycles benzéniques C6 liés par un pont à 3 atomes de carbone C3.

• Les **flavonoïdes, dits au sens strict**, contiennent une structure **2-phénylchromane** (chromone ou benzo- γ -pyrone) sur laquelle sont liées une ou plusieurs fonctions hydroxyle au niveau des atomes carbone C n°5, 6, 7, 8 du premier cycle benzénique (A), de la structure centrale (C) n°2, 3, 4, et du second cycle benzénique (B) n°1', 2', 3', 4', 5', 6', l'oxygène O sur la structure centrale étant noté n°1 à la place du carbone substitué (figure 39).

La structure centrale (C) est un pont à 3 atomes carbone C, qui peut être soit fermé (cycle pyrane) soit ouvert (cas des dérivés chalcone).

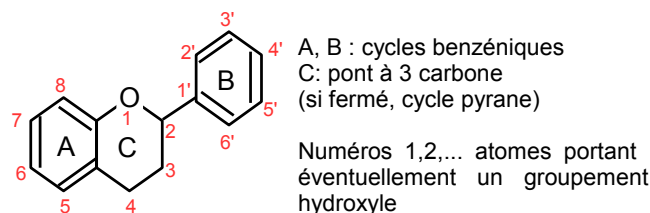


figure 39 : squelette 2-phénylchromane des flavonoïdes dits au sens strict

■ La structure 2-phénylchromane a pour origine la transformation du chalcone (de structure centrale ouverte) en flavanone (à structure centrale fermée) par la réaction de cyclisation de Michael (fermeture de la structure centrale, avec suppression d'une double liaison carbone), figure 40.

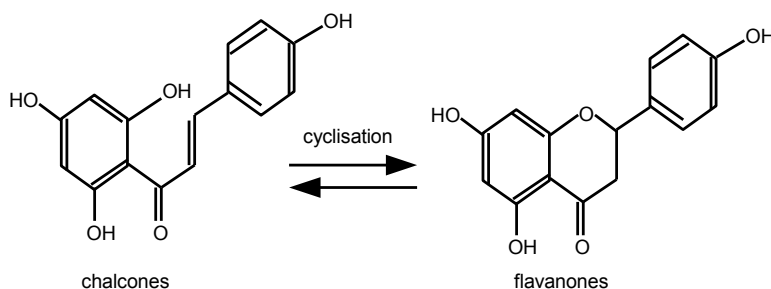


figure 40 : cyclisation des chalcones en flavanones, donnant la structure 2-phénylchromane des flavonoïdes (voir par exemple réf. [5], [58])

■ Dans le cas des flavonoïdes, le chalcone est issu de triacétates par cyclisation de Claisen, les triacétates sont issus des acides cinnamiques par réactions activées par des coenzymes CoA ; la biosynthèse suit donc une voie mixte shikimate-polyacétate (voir point 1-2).

■ Trois groupements acétates (sous forme d'acétyl-CoA) sont condensés avec l'acide 4'-hydroxycinnamoyl-CoA (¹²), en donnant les noyaux cycliques benzéniques (A) et (B) liés par un pont à 3 carbone (hétérocycle (C)), c'est-à-dire un squelette 2-phénylchromane (figure 39).

■ Les unités malonates, issues du **malonyl-CoA**, suivent une addition par le complexe multi-enzymatique chalcone synthase CHS, avec l'acide para-hydroxycinnamique, ce qui donne le tétrahydroxychalcone (ou **chalcone**) (figure 40).

■ L'hétérocycle (C) est généralement issu de la condensation des groupements (-OH) du noyau benzénique (A) et de la chaîne latérale de l'acide cinnamique ; la structure qui en résulte possède alors divers degrés d'oxydation, ce qui donne la possibilité d'un grand nombre de flavonoïdes (¹³).

■ L'action combinée du malonyl-CoA et du coumaroyl-CoA conduit à l'obtention du **flavanone** à partir du chalcone, moyennant diverses enzymes, dont le chalcone-isomérase CHI.

■ L'action du coumaroyl-CoA combinée au flavanone conduit aux isoflavones (ou **isoflavonoïdes**) via le 2-hydroxyisoflavanone, activée par l'enzyme flavone-synthase FS. Le flavanone donne le noyau **flavone** qui, par oxydation, conduit aux **flavonoïdes au sens strict**, c'est-à-dire les chromones ou benzo- γ -pyrones.

■ La réduction des flavones donne d'une part les **flavanols** (à l'origine des tanins condensés ou catéchiques, de structures **proanthocyanidols** qui sont des polymères de flavanediols), et d'autre part les **anthocyanidols** ou anthocyanidines (cations benzo-pyrylium ou flavyliums)(¹⁴).

¹² Le cinnamoyl-CoA est issu du réticulum endoplasmique chez les végétaux.

¹³ Les flavonoïdes sont synthétisés généralement dans les chloroplastes des cellules végétales.

¹⁴ Les hétérosides dont la partie aglycone est un anthocyanidol sont les **anthocyanes**.

• **Flavonoïdes dits au sens large** : Les flavanols, les tanins condensés (ou catéchiques ou proanthocyanidols), et les anthocyanidols ne sont pas des flavonoïdes au sens strict car ils n'ont pas le noyau chromone. Ils font partie des flavonoïdes dits au sens large.

■ Le flavanone donne aussi le **dihydroflavonol** (ou flavanonol) qui, par l'action de l'enzyme flavonol synthase (FLS), conduit à la synthèse du **flavonol** (un flavonoïde au sens strict) dont les hétérosides sont les flavonol glycosides.

■ Il donne aussi, par une autre voie, les leucoanthocyanidols (ou **flavanediols**) et les proanthocyanidols (tanins catéchiques polymères de flavanediols).

■ Les dihydroflavonols sont aussi à l'origine des **catéchols** ou **flavanols** dans le processus de réduction des flavones comme évoqué ci-dessus.

■ Les dérivés **aurone** sont aussi des flavonoïdes au sens large (voir ci-après).

■ Les **néoflavonoïdes** diffèrent des flavonoïdes au sens strict par le fait que, dans la structure (C6-C3-C6)(figure 39), le cycle (C) est lié au cycle (B) non pas au niveau du carbone C n°2 mais du carbone C n°4 (figure 54). La structure est donc 4-phénylchromane au lieu de 2-phénylchromane.

• L'ensemble des principales transformations conduisant aux flavonoïdes au sens strict et au sens large, ainsi que certaines enzymes qui y contribuent, est résumé à la figure 41 (voir par exemple réf. [58], [5]). Le tableau 6 liste les enzymes impliquées dans ces transformations, avec les composés qui en résultent (réf. [58]).

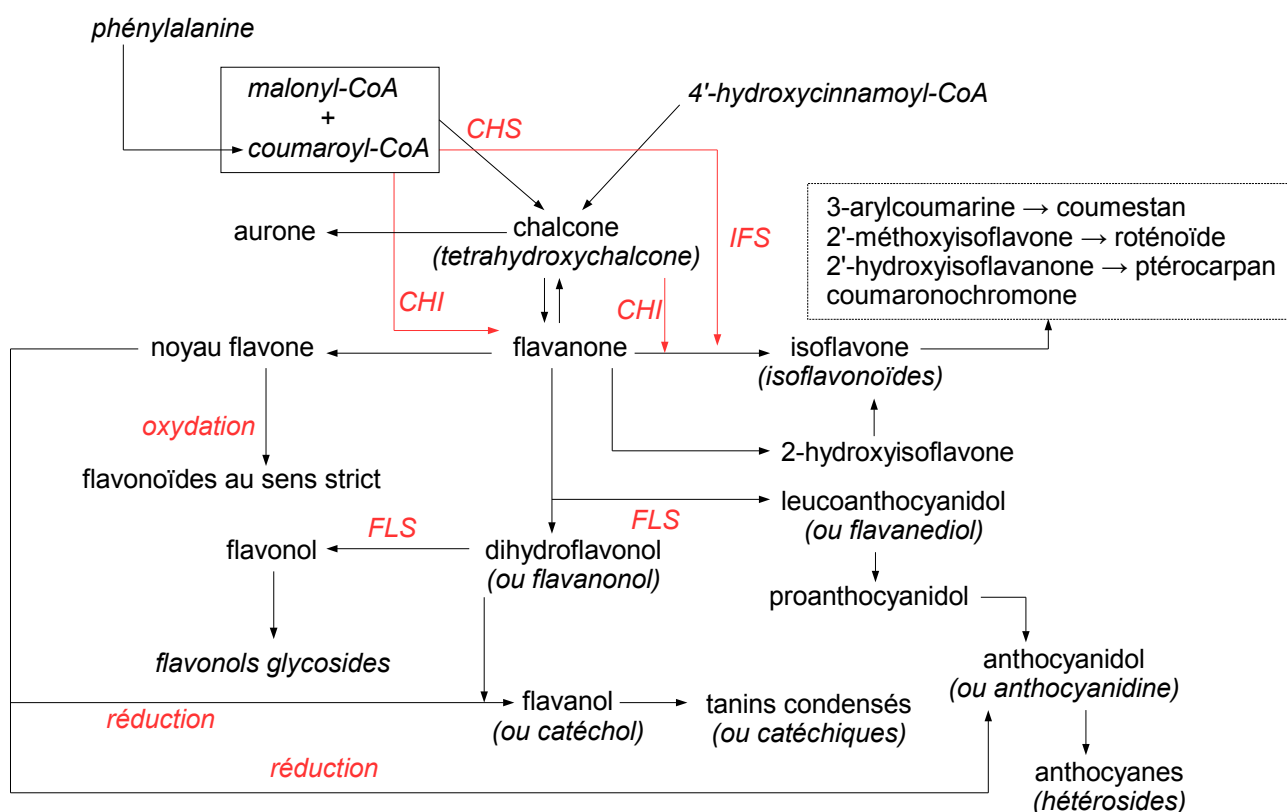


figure 41 : résumé simplifié des réactions biochimiques de formation et transformation des principaux flavonoïdes

enzymes	intermédiaires synthétisés avec la contribution des enzymes
CHS : chalcone synthase	chalcone (figure 50a)
CHI : chalcone isomérase	flavanone (exemples figures 46, 47)
FS : flavone synthase	flavone
F3H : flavone-3-hydroxylase	dihydroflavonol (ou flavanonol)
FLS : flavonol synthase	flavonol
FNR, ANS, GT	dérivés des anthocyanidols

tableau 6 : quelques enzymes intervenant dans les chaînes de biosynthèse de flavonoïdes

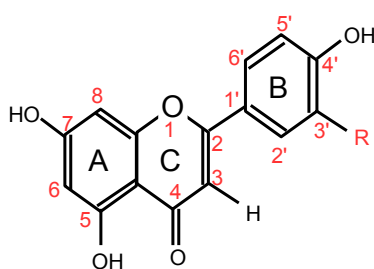
Les principales classes de flavonoïdes sont les suivantes :

● **Classes de flavonoïdes au sens strict** : la structure C3, notée (C) à la figure 39, peut être fermée (comme un cycle benzénique où un carbone est substitué par O) ou bien ouverte, ou encore fermée suivant un cycle non benzénique dont l'un des carbone est substitué par O (cas de l'aurone et de ses dérivés). On distingue :

■ Classe du **flavone** et de ses dérivés : en tant que flavonoïde au sens strict, le carbone C n°4 est lié à un oxygène O par double liaison, ce que l'on note (O : 4) ; deux carbone du cycle (A) portent le groupement hydroxyle (-OH), et un des carbone du cycle (B) porte un groupe R, un autre le groupe (-OH). La structure de base phényl-2-chromone devient alors **2-phénylchromén-4-one** (figure 42). Exemples de flavonoïdes de cette classe :

□ **Lutéoline** (ou lutéolol) ; formule brute $C_{15}H_{10}O_6$: groupe hydroxyle (-OH) aux carbone C n°5, 7, 3', 4', que l'on note (OH : 5,7,3',4'). Présent dans le thym, la sauge officinale, ses dérivés hétérosides dans le céleri, et ses dérivés méthoxylés dans le jus d'orange.

□ **Apigénine** (ou apigénol) ; formule brute $C_{15}H_{10}O_5$: (OH : 5,7,4'). Présent dans la bière, la ciboule, la marjolaine, le céleri (dérivés hétérosides), le persil, l'artichaut, la digitale, dérivés méthoxylés dans le jus d'orange.



Lutéoline : R = OH ; on a donc -OH en C n°5, 7, 3' et 4'
Apigénine : R = H ; on a donc -OH en C n°5, 7 et 4'

figure 42 : structure générale des flavones

■ Classe du **flavonol** et ses dérivés : dans la structure 2-phénylchromén-4-one, l'hydrogène H porté par C n°3 est remplacé par un groupement hydroxyle (-OH).

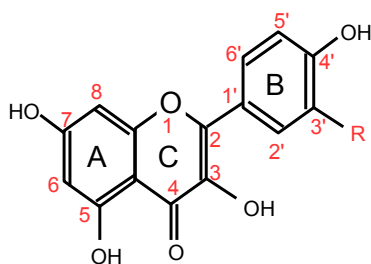
On a donc pour le flavonol (O : 4)(OH : 3), soit la structure de base **3-hydroxy-2-phénylchromén-4-one** (figure 43). Exemples de flavonoïdes de cette classe :

□ **Quercétine** (ou quercétol) ; formule brute $C_{15}H_{10}O_7$. Présent dans le piment, le cacao.

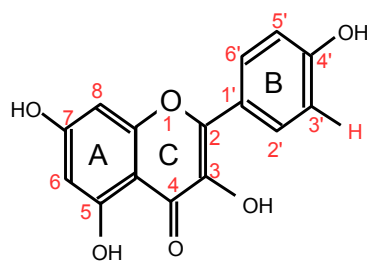
□ **Kaempférol** ; formule brute $C_{15}H_{10}O_6$. Présent dans les câpres, les mûres, les tomates, ses dérivés hétérosides dans le vin rouge, les framboises, les haricots.

□ **Myricétine** (ou myricétol) ; formule brute $C_{15}H_{10}O_8$. Présent dans la bière, le vin rouge, la ciboule.

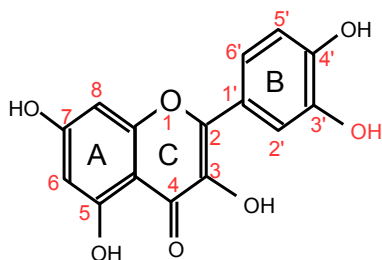
Les flavonols sont en grande partie des antioxydants puissants.



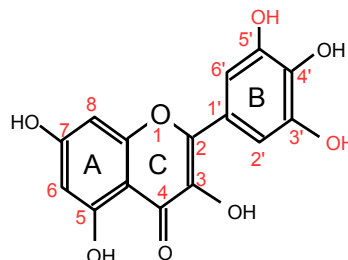
structure générale du flavonol



kaempférol (R = H)



quercétol ou quercétine (R = OH)



myricétine ou myricétol (R = OH et (OH:5'))

figure 43 : exemples de flavonols

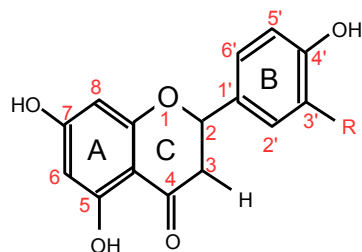
■ Classe du **flavanone** et ses dérivés : on a toujours (O : 4), la structure ressemble à celle du flavone avec la différence importante que la liaison entre les carbone C n°2 et 3 est simple et non double.

La structure est **2,3-dihydro-2-phénylchromén-4-one**, le pont (C) étant encore un cycle fermé benzénique (figure 44). Exemples de flavonoïdes de cette classe :

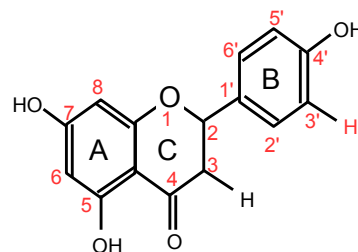
□ **Naringétol** (ou naringinine) : formule brute $C_{15}H_{12}O_5$; présent sous forme de glycoside dans le jus de pamplemousse.

□ **Ériodictyol** : formule brute $C_{15}H_{12}O_6$; présent dans les feuilles de l'Herba Santa (*Eriodictyon californicum*), plante du Mexique.

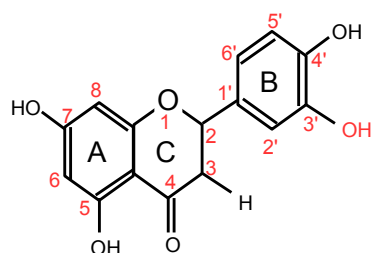
□ **Butine** : formule brute $C_{15}H_{12}O_5$; présent dans le bois du *Dalbergia odorifera* (famille des Fabacées).



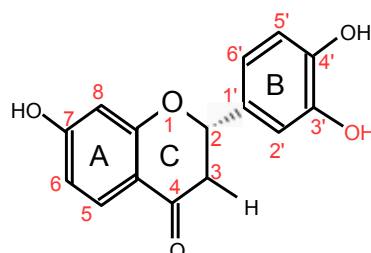
structure générale du flavanone



naringétol (ou naringinine), R = H



ériodictyol, R = OH



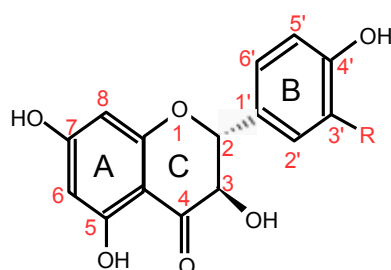
butine, R = OH, on n'a plus (OH : 5), et on a (H : 2) et (H : 1')

figure 44 : exemples de flavanones

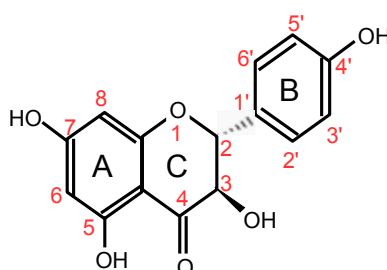
■ Classe du dihydroflavonol ou **flavanonol**, et ses dérivés : on a toujours (O : 4), une liaison simple entre C n°2 et C n°3, et la différence avec le flavanone est (OH : 3) ; la structure est donc **3-hydroxy-2,3-dihydro-2-phénylchromén-4-one** (figure 45). Exemples de flavonoïdes de cette classe :

□ **Dihydrokaempférol**, ou aromadédrine ou aromadendrine : formule brute $C_{15}H_{12}O_6$; présent dans le bois du pin de Sibérie (*Pinus sibirica*).

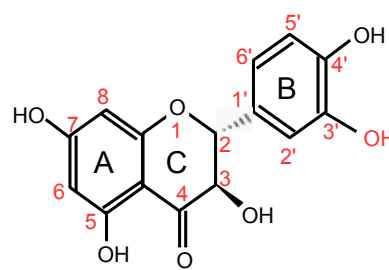
□ **Dihydroquercétol**, ou dihydroquercétine ou taxifolol ou taxifoline : $C_{15}H_{12}O_7$; présent dans le mélèze de Sibérie (*Larix sibirica*), les graines de chardon-Marie où, constituant de la silymarine, il contribue à ses effets contre les troubles hépatiques.



structure générale du flavanonol



dihydrokaempférol



dihydroquercétol, R = OH

figure 45 : exemples de flavanonols

■ Classe de l'**aurone** et ses dérivés : sa structure est semblable à celle des flavones, par la présence d'un cycle central (C) issu de la cyclisation (fermeture) du chalcone, mais formé de 5 atomes C au lieu de 6. Ce sont des flavonoïdes assez rares. Les aurones sont présents dans les fleurs du mufler, du dahlia, du coréopsis, etc. dont ils sont à la source de leur couleur jaune vif. Ils ont des effets antioxydants, antiparasitaires, anticancéreux... Pour plus de détails sur les aurones, leur synthèse, leurs effets biologiques et quelques intérêts thérapeutiques, voir par exemple les références [62], [63], [64], [65]. Exemples de flavonoïdes de cette classe (figure 46) :

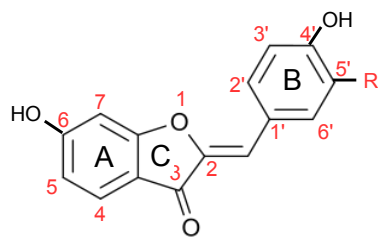
□ **Hispidol** : il est présent notamment dans les semis du soja, la luzerne (*Medicago truncatula*). Activités antifongiques *in vitro*.

□ **Auréusidine** : présent dans les fleurs du mufler (*Antirrhinum majus*), chez certaines

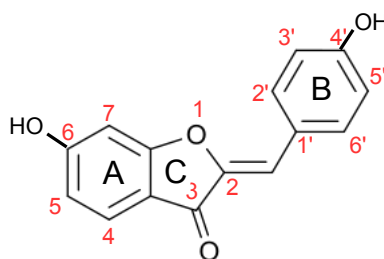
plantes de la famille *Cyperaceae*, et même certaines plantes élémentaires Bryophytes.

□ **Sulfurétine** : présent dans les graines de nombreuses légumineuses. Effets antidiabétiques.

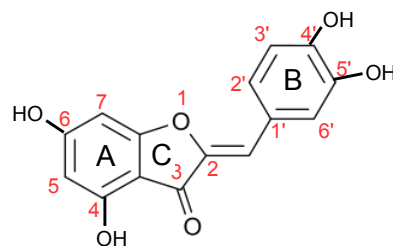
□ **Maritimétine** : présent dans le dahlia de mer (*Coreopsis maritima*).



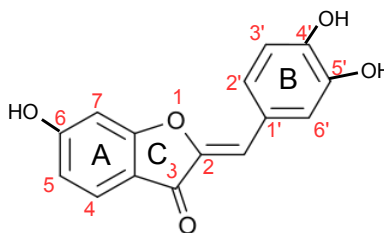
structure générale de l'aurone



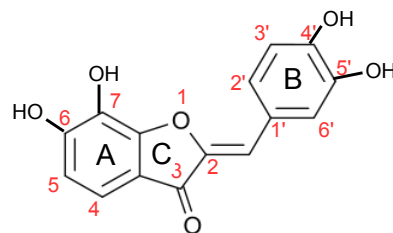
hispidol



auréusidine, R = OH et (OH : 4)



sulfurétine, R = OH



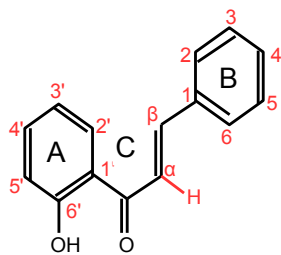
maritimétine, R = OH et (OH : 7)

figure 46 : exemples d'aurones

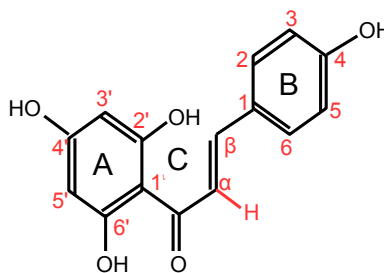
■ Classe du **chalcone** et ses dérivés : la structure de base diffère de celle du flavanone (figure 44) par le fait que la structure centrale (C) à 3 carbone (pyrane) est ouverte (figure 47). Exemples de flavonoïdes de cette classe :

□ **Isoliquiritigénine**, structure avec OH lié aux atomes de carbone n° 2', 4', 6' (soit **2',4',6'-trihydroxychalcone**); présent dans la réglisse.

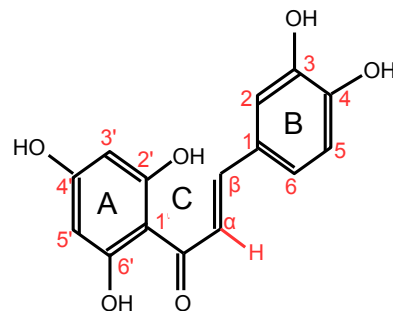
□ **Butéine**, structure avec OH lié aux carbones n° 3, 4, 2', 4', 6' (soit **2',4',3,4-tétrahydroxychalcone**) ; présent dans la fève.



structure générale du chalcone



isoliquiritigénine



butéine

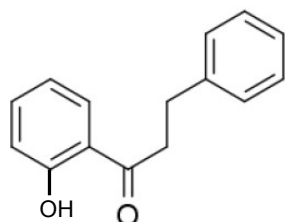
figure 47 : exemples de chalcones

■ Classe du **dihydrochalcone** (ou benzylacétophénone) et ses dérivés : la structure du dihydrochalcone (DHC) est proche de celle du chalcone avec comme différence une liaison simple entre les carbones α et β , c'est-à-dire la double liaison (énone) du noyau central (C) est hydrogénée ; on a donc la structure **1,3-diphénylpropan-1-one**. Exemple de flavonoïde de cette classe :

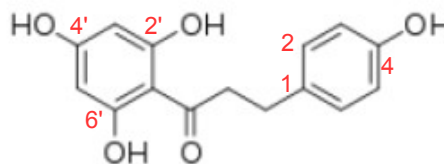
□ **Phlorétine**, ou dihydronaringinine, ou phlorétol, ou naringinine chalcone :

c'est un dihydrochalcone trihydroxylé, c'est-à-dire le groupe hydroxyle (-OH) est lié à 3 atomes de carbone C n°4, 2', 4', en plus de celui n°6' chez la structure initiale (on a donc la structure **4,2',4',6'-tétrahydroxydihydrochalcone**) (figure 48).

La phlorétine est présente dans les feuilles de pommier, et un de ses dérivés hétérosides, la phloridzine, est présent dans la pomme et les écorces des arbres de la famille des Rosacées (pommier, poirier, cerisier).



structure générale du dihydrochalcone



phlorétine

figure 48 : exemple de dihydrochalcone

■ Classe des isoflavones ou **isoflavonoïdes** : ce sont des isomères de flavone où le groupe phényle (B) est relié au carbone n°3 du cycle central (C) au lieu du carbone n°2 comme c'est le cas des flavones (représentés à la figure 42). La structure générale des isoflavones et quelques exemples est à la figure 49 et au tableau 7.

Les isoflavones sont présents notamment dans les plantes légumineuses (*Fabaceae*).

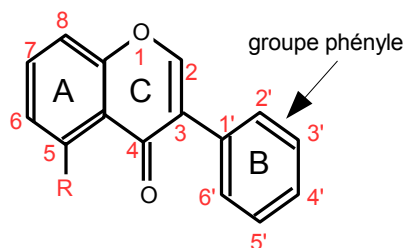


figure 49 : structure générale des isoflavones
l'unité R en C n°5 du cycle (A) peut être H ou OH

Unité liée aux carbones C n° (fig.49)							isoflavonoïde
5 (R)	6	7	8	3'	4'	5'	
H	H	H	H	H	H	H	Isoflavone (squelette des isoflavonoïdes) : 3-phénylchromén-4-one
OH	H	OH	H	H	OCH ₃	H	Biochanine A : 5,7-dihydroxy-3-(4-méthoxyphényl)chromén-4-one
H	H	OH	H	H	OH	H	Daidzéine : 7-hydroxy-3-(4-hydroxyphényl)chromén-4-one
OH	H	OH	H	H	OH	H	Génistéine : 5,7-dihydroxy-3-(4-hydroxyphényl)-4H-chromén-4-one
OH	H	OH	H	OH	OH	H	Orobol : 3-(3,4-dihydroxyphényl)-5,7-dihydroxychromén-4-one
OH	H	OCH ₃	H	H	OH	H	Prunétine : 5-hydroxy-3-(4-hydroxyphényl)-7-méthoxychromén-4-one
H	H	OH	OH	H	OCH ₃	H	Rétusine : 7,8-dihydroxy-3-(4-méthoxyphényl)chromén-4-one
OH	H	OCH ₃	H	OH	OH	H	Santal : 5-hydroxy-3-(4-hydroxyphényl)-6-méthoxychromén-4-one

tableau 7 : structure de l'isoflavone et de quelques isoflavonoïdes

• **Classes de flavonoïdes au sens large** : Les flavonoïdes comprennent aussi les classes suivantes :

■ Classe des catéchols, ou **flavanols**, ou flavan-3-ols : ne pas confondre avec le catéchol en tant que phénol simple appelé pyrocatechol.

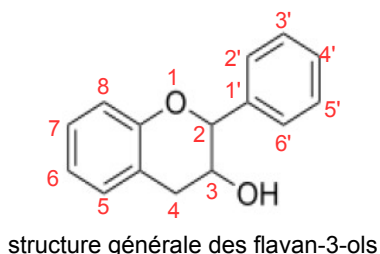
L'unité centrale (C) est un cycle initialement à 6 carbone dont l'un est substitué par O (n°1), avec liaisons simples, et où le carbone C n°3 porte le groupe hydroxyle (-OH). Les unités latérales (A) et (B) sont des cycles benzéniques (figure 50).

Exemples de flavonoïdes de cette classe :

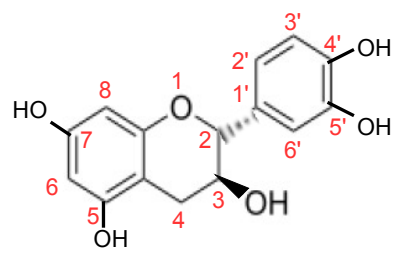
□ **Catéchine** (figure 50) ; sources : pépins de raisin, cacao, thé, etc. intervient aussi dans la composition de certains tanins.

□ **Épicatéchine**.

□ **Gallocatéchine**.



structure générale des flavan-3-ols

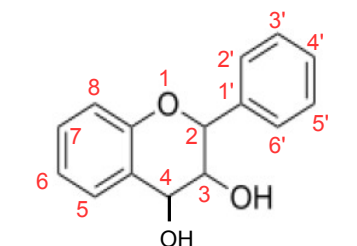


catéchine

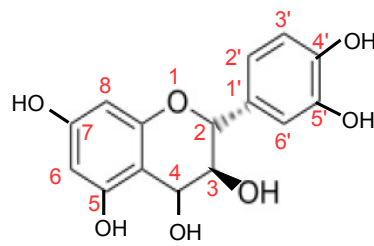
figure 50 : flavan-3-ol et exemple

■ Classe du flavan-3,4-diol, ou **flavanediol**, ou leucoanthocyanidine et ses dérivés : leur structure diffère de celle des flavan-3-ols par la présence d'un groupe hydroxyle (-OH) porté par le carbone C n°4 (figure 51). Exemples de flavonoïdes de cette classe :

- **Leucopélagonidol** ; présent dans la noix de cajou.
- Leucocyanidol ou **procyanidol** (figure 51) ; présent dans cacahuètes, cacao, raisin.
- **Leucodelphinidol**.



structure générale du flavanediol

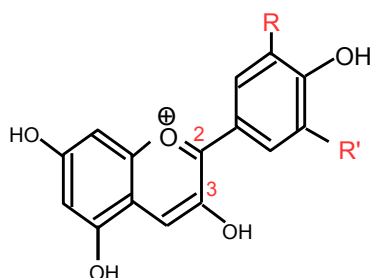


procyanidol

figure 51 : flavanediol et exemple

■ Classe des **anthocyanidols** ou anthocyanidines : la structure fondamentale est le cation flavylum (2-phénylbenzopyrylium), à forte attractivité nucléophile (¹⁵), auquel sont liés des groupements hydroxyle ainsi qu'une unité (R) en C n°3' et (R') en C n°5' (figure 52). Les hétérosides dont l'aglycone est un anthocyanidol sont les anthocyanosides ou **anthocyanes**.

figure 52 : anthocyanidol ou anthocyanidine, et quelques exemples



← structure générale de l'anthocyanidol, avec sa structure cationique flavylum (3-hydroxy-2-phénylbenzopyrylium)

Exemples de flavonoïdes de cette classe (figure 52) :

- **Pélagonidol** ou pélagonidine (R' = H) : présent dans les géraniums, les framboises, les prunes. Grande activité antioxydante. Nombreux hétérosides dérivés, par exemple pélagonidine-3-O-glucosylrutinoside dans les framboises.
- **Cyanidol** ou cyanidine (R' = OH) : présent, sous forme hétérosides, dans les baies rouges, les raisins rouges, les cerises, les pétales rouges ou violacées de certaines fleurs. Un des hétérosides du cyanidol est le cyanidine-3-O-glucoside, synthétisé dans les tissus des plantes par une enzyme
- **Delphinidol** ou delphinidine (R = R' = OH). Forte activité antioxydante. Présent dans le cassis, raisin rouge, groseille, haricot noir cru. Fournit la pigmentation colorée de certaines plantes : hortensia, la véronique de Perse, violette, delphinium, aconit, etc.
- **Malvidol** ou malvidine (R = R' = O-CH₃). Source de la pigmentation colorée des

¹⁵ Autrement dit, la structure flavylum est facilement attirée par les charges positives, telles les protons d'un noyau atomique. Cette propriété rend la structure des anthocyanidols instable, c'est pourquoi ils sont présents dans la nature sous forme hétéroside, où l'aglycone est lié à un glucide au niveau du carbone C n°3, à la place du groupement phényle (-OH). La forme hétéroside rend aussi les anthocyanidols solubles.

géraniums. Activité antioxydante (comme la plupart des anthocyanidols). Nombreux hétérosides présents dans les raisins rouges, la nectarine, la framboise rouge (par exemple : malvidine-3,5-O-diglucoside).

□ **Péonidol** ou péonidine ($R = O-CH_3$). Source de la pigmentation colorée de la pivoine de Chine. Très soluble dans l'éthanol. Instable à la lumière. Présent dans les haricots noirs. Hétérosides présents dans le canneberge, cassis, raisin noir, cerise, prune, etc. (exemple : péonidine-3-O-galactoside).

□ **Pétunidol** ou pétunidine ($R = OH$, $R' = O-CH_3$). Présent sous forme d'hétérosides dans le cassis, raisin noir, haricot noir... (exemple : pétunidine-3-O-rutinoside).

■ Classe des **tanins condensés**, ou tanins catéchiques, ou proanthocyanidols ou proanthocyanidines : ce sont des polymères de flavanols (figure 50), où la liaison interflavanique entre les monomères est une liaison carbone-carbone ($C n^{\circ}4 \rightarrow C n^{\circ}8$) ou bien ($C n^{\circ}4 \rightarrow C n^{\circ}6$) (¹⁶).

Par exemple, si le monomère est la catéchine, on obtient un dimère par la liaison C4-C8 : le procyanidol B3 ou catéchol-(4 α $\rightarrow$ 8)-catéchol (figure 53).

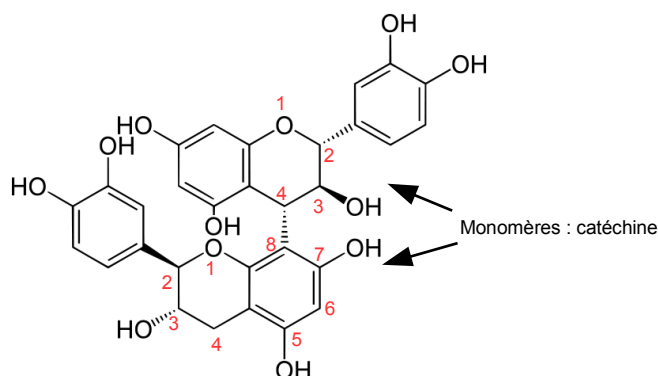


figure 53 : dimère procyanidol B3 formé par la liaison de deux monomères catéchine

Les proanthocyanidols, en milieu acide et température élevée, se dégradent généralement en anthocyanidols. Par exemple le procyanidol B3 se dégrade en cyanidol (voir figure 52).

Les additions successives d'unités flavanols peuvent générer des polymères formés d'un nombre important (plusieurs dizaines) de monomères. Exemples : proanthocyanidols présents dans les pépins de raisin composés de 18 unités flavanol. Un degré de polymérisation élevé (nombreuses unités monomères) diminue la solubilité du composé.

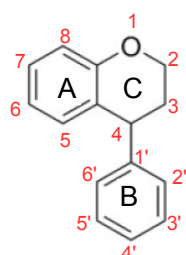
Les proanthocyanidols peuvent bloquer les radicaux libres et sont de puissants antioxydants. Ils présentent un intérêt dans le traitement de maladies cardiovasculaires, de certains cancers, et dans la cicatrisation.

Ils sont présents dans : sorbier noir, haricot commun, prune, noisette, noix de pécan, fraise, amande, cassis, groseille, raisin noir, pomme, noix...

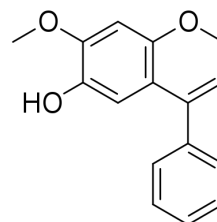
■ Classe des **néoflavonoïdes** : Comme vu à la figure 39, les flavonoïdes au sens strict ont comme structure de base support le squelette 2-phénylchromén-4-one, en rappelant que l'unité centrale (C) qui unit les deux cycles benzéniques (A) et (B) peut être ouvert comme c'est le cas pour les chalcones ou les dihydrochalcones (voir plus haut). Les **néoflavonoïdes** ont une structure voisine, avec la différence que la structure (B) est liée au carbone n°4 et non plus n°2, celui-ci n'étant plus lié à aucune structure substitutive. La structure de base des néoflavonoïdes est donc 4-phénylchromane (figure 54).

Il existe plusieurs types de néoflavonoïdes. Citons par exemple :

□ Type **néoflavènes** : structure de base 4-phénylchromane exacte, c'est-à-dire la structure centrale (C) ne porte pas (=O), sa formule brute est : $C_{15}H_{10}O_2$; exemple : **dalbergichromane** ($C_{16}H_{14}O_3$) présente dans le Sesham ou Rosier d'Inde du nord (*Dalbergia sissoo*) (figure 54).



structure de base des néoflavènes
(dérivés du 4-phénylchromane)

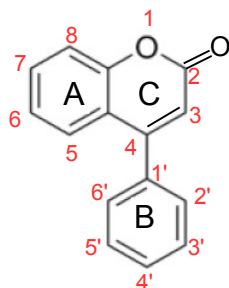


Dalbergichromane
(7-Methoxy-4-phenyl-2H-chromen-6-ol)

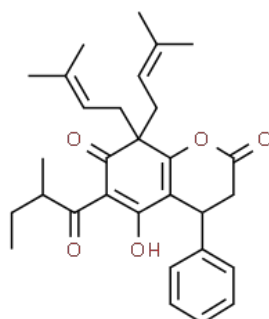
figure 54 : néoflavonoïde type néoflavène, et exemple

¹⁶ Notées encore de manière normative C4-C8 ou C4-C6 respectivement.

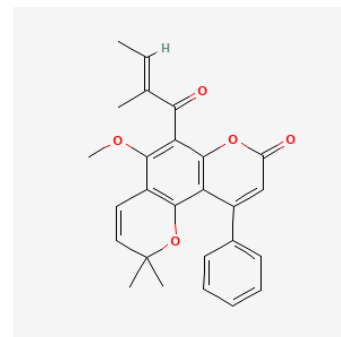
□ Type **néoflavones** (dérivés des 4-phénylcoumarines ou 4-aryl-coumarines, formule brute $C_{15}H_{12}O_2$) : la structure de base ((A)-(C)) est la même que celle de la coumarine, avec donc (=O) en C n°2. Exemples (figure 55) : **calofloride** ($C_{30}H_{36}O_5$) qui, parmi les néoflavonoïdes présents dans les plantes Clusiacees et Calophyllacées, contribue aux propriétés antioxydantes et cicatrisantes de leurs huiles (référence [68]) ; **calophyllolide** ($C_{26}H_{25}O_5$), présent dans les Calophyllacées, possède des propriétés biomédicales et cosmétiques intéressantes (références [67], [69]). Sur les différentes structures et synthèses de néoflavonoïdes, voir par exemple référence [59], et sur les propriétés biologiques et biomédicales références [60], [61], [67].



structure de base des néoflavones
(4-phénylcoumarine)



calofloride (¹⁷)



calophyllolide (¹⁸)

figure 55 : néoflavonoïde type néoflavone, et exemples

4 – Quelques exemples de sources de composés phénoliques, leurs propriétés et utilisations

4-1 - Huiles essentielles (en aromathérapie) et bourgeons (en gemmothérapie) :

Une huile essentielle contient plusieurs familles biochimiques ou « **chémotypes** ».

Les principaux composants des chémotypes sont des phénols.

On trouve aussi des acides phénols dans les substances actives des bourgeons : acide caféique, acide chlorogénique, acide ellagique ; sources : *Rosmarinus officinalis* (romarin), *Ribes nigrum* (cassis)...

4-2 - Lignine :

- Présence et effets dans les végétaux :

Les lignines sont des polymères polyphénoliques (tanins). Les lignines sont présentes principalement dans les plantes vasculaires (ligneuses, herbacées) et certaines algues. Ce sont un des principaux constituants du bois, avec la cellulose et l'hémicellulose (en moyenne, cellulose : 45%, hémicellulose : 25%, lignines : 25%). Plus précisément, leur proportion dans les végétaux varie avec leur nature (tableau 8, référence [70]) :

	graminées	feuillus	conifères
lignine	15%	20%	28%
cellulose	45%	40%	44%

Tableau 8 : présence moyenne des lignines dans certaines espèces végétales

Les lignines apportent aux végétaux les propriétés suivantes :

- rigidité, robustesse ;
- en tant que molécules hydrophobes, imperméabilité à l'eau ;
- résistance à la décomposition d'origine microbienne, fongique, thermique...
- résistance à l'implosion (par baisse de pression) des cellules qui participent à la circulation de la sève brute.

Les lignines sont principalement situées entre les cellules. Dans le végétal, leur répartition est variable :

- dans les feuilles : 3-5%
- dans les tiges des herbacées : 17-24%
- dans les tiges ligneuses : 18-25% pour le bois dur, 27-33% pour le bois tendre
- les plantes vivaces contiennent plus de lignines que les plantes annuelles.

- Structures et propriétés chimiques des lignines :

Les lignines sont des polymères associant, de manière irrégulière, trois monomères, les **monolignols** (figure 56) :

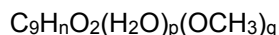
- alcool paracoumarylique (ou p-coumarylique), désignée par unité H

¹⁷ Source : <http://www.chemspider.com/>

¹⁸ Source : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/>

- alcool coniférylique, ou unité G
- alcool sinapylique, ou unité S

La synthèse des monolignols résulte d'une chaîne de réactions assez complexes, impliquant plusieurs enzymes, et dont le précurseur est l'acide aminé protéinogène phénylalanine Phe (référence [11]). De par la multiplicité des liaisons entre les monolignols, la formule brute générale des lignines s'écrit (référence [70]) :



où $n \approx 8 - q$, avec $p < 1$ et $q < 1$. Les unités H, G, S sont réparties de manière très diverses selon le classement végétal, l'espèce, l'organe et les tissus de la plante, par exemple :

- Plantes vasculaires monocotylédones : H, G, S
- Plantes vasculaires dicotylédones : H, G, S
- Plantes vasculaires gymnospermes : H, G
- Plantes vasculaires fougères : H, G
- Protistes (algues rouges Calliarthron) : H, G, S

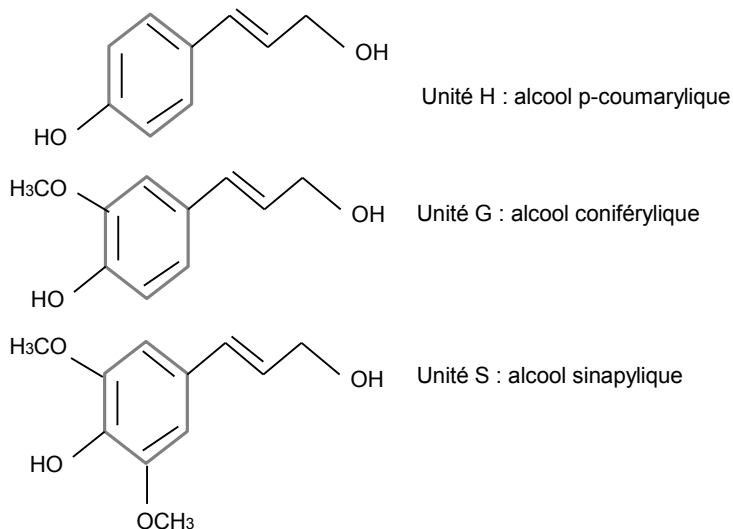


figure 56 : unités monolignols (monomères de la lignine)

Formules brutes de lignine de quelques végétaux (référence [70]) :

- Hêtre (*Fagus silvatica*) : $C_9H_{6,57}O_2[H_2O]_{0,64}[OCH_3]_{1,41}$
- Épinette rouge (*Picea excelsa*) : $C_9H_{7,12}O_2[H_2O]_{0,40}[OCH_3]_{0,92}$
- Luzerne (*Medicago sativum*) : $C_9H_{7,22}O_2[H_2O]_{0,41}[OCH_3]_{0,84}$
- Jalousie (*Lycopodium obscurum*) : $C_9H_{7,37}O_2[H_2O]_{0,49}[OCH_3]_{0,73}$
- Mousse commune (*Polytrichum*) : $C_9H_{7,94}O_2[H_2O]_{0,78}[OCH_3]_{0,25}$
- Mousse de tourbe (*Sphagnum*) : $C_9H_{7,96}O_2[H_2O]_{0,90}[OCH_3]_{0,25}$

La figure 57 montre une structure possible de lignine, polymère non régulièrement répliatif, amorphe :

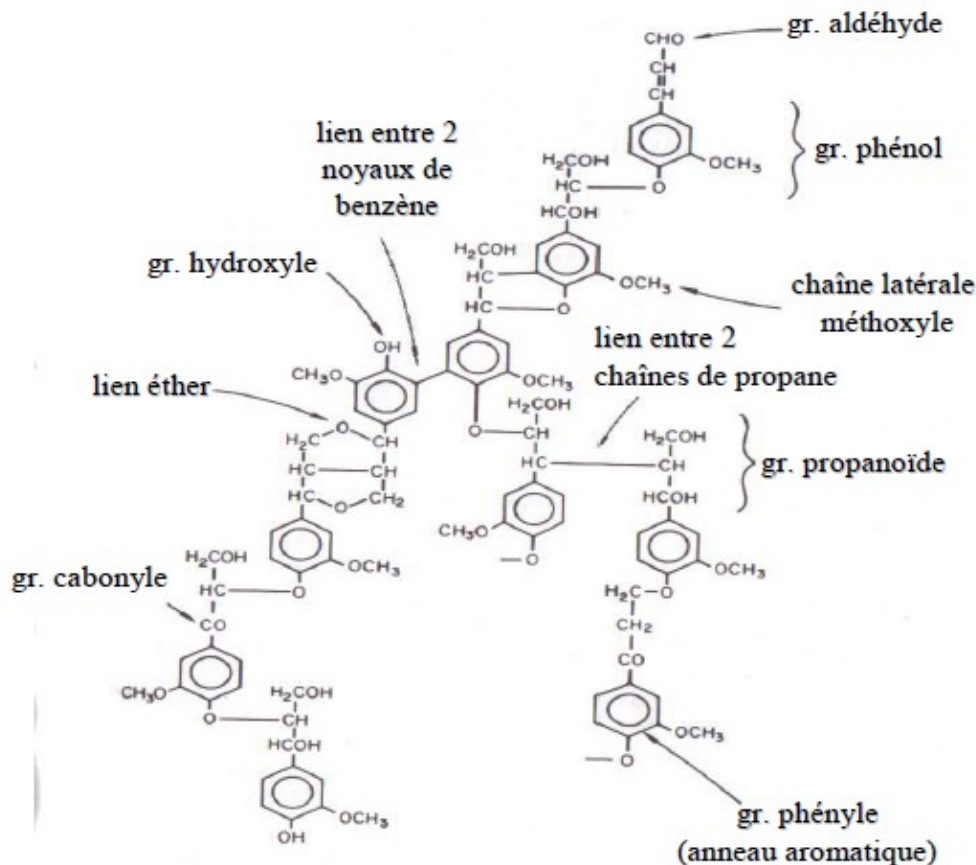
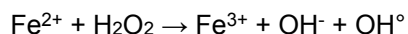


figure 57: modèle structural possible d'une lignine (source : référence [70])

- Dégradation des lignines :

Les lignines forment des liaisons avec la cellulose et l'hémicellulose (donnant une lignocellulose), ce qui a pour effet de créer des barrières aux enzymes, et donc de protéger le végétal. Mais il existe des champignons basidiomycètes (« pourriture » blanche ou brune) capables de dégrader la lignine par des enzymes lignocellulolytiques (hydrolyse de la lignocellulose), ou par des enzymes ligninases.

La dégradation des lignines se produit aussi par oxydation de la lignocellulose sans ces enzymes, par production de radicaux libres hydroxyles ($\text{OH}^\bullet$) selon la réaction de Fenton :



- Intérêts alimentaires, pharmaceutiques et industriels de la lignine :

De nombreuses applications industrielles et à caractère durable de la lignine sont mentionnées dans une littérature abondante. Voir par exemple référence [71].

Dans le domaine alimentaire, les lignines étant peu digestes, elles sont employées dans certaines alimentations animales industrielles. Pour l'alimentation humaine, elles sont utilisées dans la fumaison (produits aromatiques issus de la combustion des lignines et donnant l'arôme des produits fumés) et pour obtenir la vanilline de synthèse (que l'on trouve par ailleurs naturellement dans les gousses de vanille) qui est un arôme alimentaire très employé.

L'industrie pharmaceutique utilise des produits dérivés de matériaux lignocellulosiques.

- Principales sources alimentaires des lignines : légumes (exemple : filaments des haricots), céréales, noyaux de fruits...

4-3 - Tanins (ou **tannins**). Exemple : lignine (référence [72]). Les tanins sont des composés polyphénols non azotés. Nombreux effets : coagulent l'albumine des muqueuses en créant une barrière protectrice, rendent la peau imputrescible, diminuent la glycémie, antiviraux, antimicrobiens, soignent l'intoxication aux métaux lourds et aux alcaloïdes, anti-diarrhéiques, protection des veines. Exemples de sources :

- Hamamélis (*Hamamelis virginiana*). Tanins contenus dans les feuilles et écorce : proanthocyanidols (ou tanins condensés ou tanins catéchiques), tanins hydrolysables (répartis en deux groupes : gallotannins et ellagitannins). Effets protecteurs des vaisseaux sanguins favorisant le traitement ou soulagement des : hémorroïdes, irritations cutanées et des muqueuses, ecchymoses, varices, jambes lourdes, saignements (hémostatique).

- Ratanhia (*Krameria triandra*). Tanins catéchiques contenus dans les racines. Effets : propriétés hémostatique et astringente en hygiène buccale et dentaire (emploi des extraits de ratanhia comme

dentifrice naturel).

- Tamarinier (*Tamarindus indica*). Tanins contenus dans la pulpe des fruits (tamarins). Effets : laxatif ; en excès peut causer des irritations intestinales.

4-4 - Substances végétales à lignane

► On a vu que les lignanes sont des polyphénols. Ils participent aux défenses de la plante. Effets : certaines lignanes, les phytoestrogènes, peuvent se lier aux récepteurs d'œstrogène. En particulier, les lignanes du Lin, après métabolisation par l'organisme en entérolignanes, ont un effet protecteur et limiteur face aux cancers hormono-dépendants (référence [54]).

► Exemples de sources végétales :

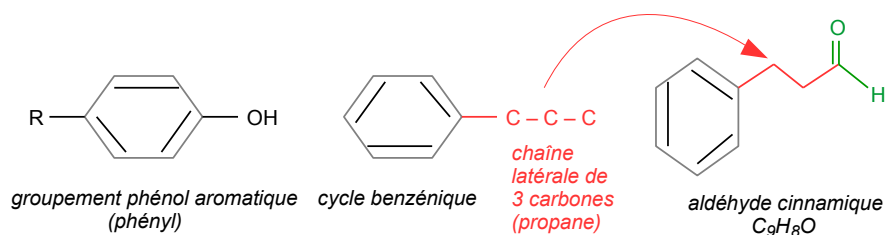
- Podophylle (*Podophyllum peltatum*), racines.
- Sésame (*Sesamum indicum*), graines.
- Lin (*Linum usitatissimum*), graines. Effets : laxatif

4-5 - Substances végétales à phénols et dérivés (polyphénols, phénylpropanoïdes, acides-phénols)

Exemples de sources végétales et effets :

- Frêne élevé (*Fraxinus excelsior*), polyphénols et terpènes contenus dans les feuilles, effets anti-inflammatoires.
- Matricaire (*Chamomilla recutita*), acides-phénols et terpènes contenus dans les fleurs. Effets anti-inflammatoires.
- Reine des prés (*Filipendula ulmaria*), polyphénols et acides-phénols contenus dans les sommités fleuries. Effets : anti-inflammatoires.
- Saule blanc (*Salix alba*), acides-phénols contenus dans les écorces. Effets : anti-inflammatoires
- Cassis (*Ribes nigrum*), polyphénols (principalement des anthocyanes) contenus dans les feuilles. Effets : anti-inflammatoires, anti-oxydants, anti-microbiens. Voir aussi référence [73].
- Prêle des champs (*Equisetum arvense*), polyphénols contenus dans les racines. Effets : anti-inflammatoires.

• Cannelier de Ceylan (*Cinnamomum zeylanicum*). Principaux dérivés phénoliques, présents dans l'écorce : phénylpropanoïdes (référence [74]). Ils sont formés d'un groupement phénol aromatique (ou phényl) lié à une chaîne latérale de 3 carbones (propane) (figure 58). Les phénylpropanoïdes sont synthétisés à partir de l'acide aminé protéinogène, la phénylalanine (Phe) (référence [11]). On trouve dans cette famille : les aldéhydes cinnamiques ou cinnamaldéhydes (principaux composés actifs des essences du cannelier de Ceylan), les acides cinnamiques (forme oxydée des cinnamaldéhydes), l'alcool coumarylique, l'alcool coniférylique, l'alcool sinapylique, les coumarines, les flavonoïdes, les stilbénoloïdes. Effets des cinnamaldéhydes : tonifiant ; utilisés en arômes alimentaires, parfumerie, actions fongicide et insecticide ; en métallurgie, utilisés pour protéger les métaux et alliages contre la corrosion.



Formule de l'aldéhyde cinnamique, mettant en évidence son groupement phényl d'origine et la chaîne propane

figure 58 : aldéhyde cinnamique (un phénylpropanoïde), principale substance active du Cannelier de Ceylan



Cannelier de Ceylan
(source : Wikipedia)

- Myrtilier (*Vaccinium myrtillus*). Les fruits contiennent principalement des polyphénols, dont des flavonoïdes tels que l'anthocyane, responsable de la couleur rouge-violacée des fruits. Effets : agit sur l'insuffisance veineuse, les hémorroïdes, la fragilité des capillaires, prévient les risques cardiovasculaires (notamment ceux résultant de l'oxydation du cholestérol LDL – voir référence [23] – la peroxydation des lipides du sang, la dysfonction endothéliale)⁽¹⁹⁾.

19 La dysfonction endothéliale est une anomalie de la dilatation veineuse consécutive à une insuffisance des facteurs vasodilatateurs, comme le monoxyde d'azote NO, qui agissent sur l'endothélium, organe tapissant les parois internes veineuses et contrôlant la dilatation ou contraction de celles-ci. L'excès d'activation de l'endothélium conduit à la libération de globules blancs et d'autres molécules qui vont infiltrer les tissus. Une des conséquences est la thrombose.

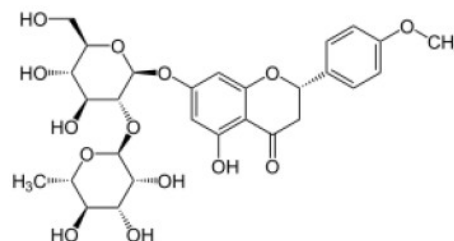
La peroxydation des lipides est l'oxydation de lipides insaturés par des radicaux libres, tels que $HO^\bullet$, et/ou par l'intermédiaire

- Cypress (*Cupressus sempervirens*). Polyphénols, contenus dans les cônes (inflorescences femelles), tels que : proanthocyanidine B1 qui est un tanin (rappel : les tanins sont des polyphénols non azotés), catéchine qui est un flavonoïde, épicatechine qui est un stéréoisomère de la catéchine. Effets : agit sur l'insuffisance veineuse, la fragilité des capillaires, la mauvaise circulation (jambes lourdes...). D'après certaines études il existerait des effets antiviraux (référence [75]).

- Citronnier trifolié (*Poncirus trifoliata*). Polyphénol contenu dans les fruits : poncirine (figure 59). Effets : les polyphénols du fruit dont la poncirine donnent une forte amertume qui rendent les fruits non comestibles ; par ailleurs, leurs effets sont anti-microbiens et fongicides.



Citronnier trifolié (source : Université de Strasbourg)



Structure de la poncirine (source : Wikipedia)

figure 59

- Noisetier commun (*Corylus avellana*). Nombreux phénols, polyphénols, acides phénols contenus dans les feuilles ou écorce des rameaux jeunes : tanins condensés (catéchiques), flavonoïdes tels que myricitrine ou myricitrine (qui est le rhamnoside du myricétol), quercétol (ou quercétine) et ses dérivés, kaempférol, myricétol (ou myricétine) et ses dérivés, et les acides-phénols tels que acide coumarique, acide gallique, acide caféique, acide férulique, acide sinapique et dérivés. Effets : tonifiant des veines, hémostatique (arrête le saignement), anti-inflammatoire, anti-œdémateux, anti-diarrhéique, antioxydant, anti-hémorroïdaire. La myricitrine semble en particulier avoir une action sur les états psychotiques et anxieux, selon certaines études. Précautions et risques : la quercétine et ses dérivés présentent un risque cancérigène, elle n'est pas utilisée telle quelle en médication mais c'est le rutoside (ou rutine), dont elle est l'hétéroside, qui est utilisé dans le traitement de l'insuffisance veineuse.

- Anis vert (*Pimpinella anisum*). Les graines contiennent, entre autres substances, des phénylpropanoïdes : anéthol sous sa configuration isomérique trans, et estragol ou méthylchavicol. Effets du trans-anéthol : il donne le goût de l'anis, que l'on retrouve dans le pastis, et comme il est hydrophobe il trouble l'eau ; effet galactogène, stimulateur digestif, antispasmodique (contre les spasmes musculaires, respiratoires, digestifs), anti-inflammatoire ; neurotoxique à forte dose, sa vente aux particuliers est interdite en France. Effets de l'estragol : utilisé en parfumerie et arômes alimentaires, présente des risques en ingestion à forte dose notamment pour les enfants et les femmes enceintes.

- Anis étoilé ou Badianier de Chine (*Illicium verum*). Le fruit (badiane, anis étoilé), cueilli à maturité, contient, entre autres substances (linalol, terpinéols, acide shikimique ⁽²⁰⁾, les phénylpropanoïdes : estragol ou méthylchavicol, safrole ou shikimol, anéthol. Effets, utilisation : estragol utilisé en parfumerie et comme arôme alimentaire, toxique à dose élevée ; effets probablement cancérigènes à forte dose du safrole ; anéthol, voir ci-dessus Anis vert.

- Fenouil doux (*Foeniculum vulgare*). L'huile essentielle, distillée à partir des graines, contient, entre autres substances (cétone, terpènes), le phénylpropanoïde anéthol, dont les effets et restrictions sont présentés précédemment.

- Camomille romaine (*Chamaemelum nobile* ou *Anthemis nobilis*). Entre autres très nombreuses substances actives que contient la plante (esters, terpènes, lactones, tanins...), on trouve, dans les fleurs et capitules, des polyphénols. Effets : antispasmodique.

- Artichaut (*Cynara scolymus*). Principaux composés phénoliques contenus dans les feuilles : cynarine (ou acide dicaféylquinique), lutéoline 7-O-glucoside (ou cyranoside), acide chlorogénique (ou acide caféylquinique). La cynarine est le principe amer de l'artichaut. Le cyranoside est un flavonoïde, hétéroside de la lutéoline. L'acide chlorogénique est un acide-phénol, précurseur de la cynarine. Effets de la cynarine :

d'enzymes. Le processus se déploie dans une rétroaction positive dans laquelle des radicaux libres vont être de plus en plus produits suite à la peroxydation, causant alors d'importants dégâts aux tissus (le rancissement des aliments est, d'ailleurs, produit par la peroxydation lipidique).

20 Acide shikimique (formule brute $C_7H_{10}O_5$) : substance cyclohexénique trihydroxylée portant la fonction acide carboxylique $-COOH$. C'est l'agent fondamental de la voie de biosynthèse chez les végétaux et les microorganismes aboutissant aux acides aminés aromatiques (L-Phénylalanine, L-Tyrosine, L-Tryptophane, référence [11]), qui permettent la biosynthèse de la lignine (référence [72]). En pharmacologie, l'acide shikimique est utilisé comme inhibiteur de la neuraminidase virale pour le traitement de la grippe (la neuraminidase virale est l'enzyme qui intervient dans la réplication des virus).

antioxydant, effet curatif sur le foie et la vésicule biliaire. Effets du cyanoside : antioxydant, anti-inflammatoire, régulation du système immunitaire ; effets indésirables : nausées, vomissements. Effets de l'acide chlorogénique : antioxydant, anxiolytique, rôle préventif de l'apparition du diabète de type 2, effets anticancéreux dans certains cas, antiviral, antibactérien, antifongique.

- Ményanthe, ou Trèfle d'eau (*Menyanthes trifoliata*). Polyphénols présents dans les feuilles (référence [76]) : flavonoïdes (kaempférol, quercétine ou quercétol, isorhamnétine, 7-O-méthylkaempférol, 7-O-méthylquercétine, 3,7-di-O-méthylquercétine, 7,3-di-O-méthylquercétine, rutoside, hyperoside, trifolioside ou trifoline) ; coumarines (scopolétine, coumarine) ; acides-phénols (acide férulique, acide caféique, acide chlorogénique, acide isochlorogénique, acide néochlorogénique) ; tanins. Effets : stimulant de la digestion, effets antioxydants, favorise l'élimination de l'excès de bile (cholagogue), effet laxatif ; favorise la prise de poids. En cas de surdosage, risques de nausée et vomissement.

- Achillée millefeuille (*Achillea millefolium*). Principaux polyphénols contenus dans les sommités fleuries : flavonoïdes (apigénine-7-glucoside, artémétine, casticine, isorhamnétine, lutéoline-7-glucoside, rutine, 5-hydroxy-3,6,7,4-tetraméthoxyflavone) ; acides-phénols (acide caféique), coumarines, tanins. Effets : antioxydant, amélioration de l'appétit, effets sur les troubles digestifs.

- Chrysanthellum (*Chrysanthellum indicum*). Phénols et dérivés contenus dans les parties aériennes de la plante : flavonoïdes (flavonomaréine, maréine, apigénine ou apigénol) (référence [77]), polyphénols (acide caféique, acide chlorogénique). Effets : protection du foie, action sur l'insuffisance biliaire et les lithiases (calculs) biliaires.

- Salicaire commun (*Lythrum salicaria*). Les sommités fleuries contiennent des polyphénols tels que : ellagitannins-C-glucosidiques (qui sont aussi des tanins hydrolysables), flavonoïdes-C-glucosidiques (qui sont des flavonoïdes). Effets : antidiarrhéique.

- Aigremoine, ou Aigremoine eupatoire (*Agrimonia eupatoria*). Polyphénols dans les feuilles et les sommités fleuries : lutéoline, apigénine, kaempférol, eupatorine (qui sont des flavonoïdes), coumarine. Effets : astringent (resserre les tissus vivants), anti-diarrhéique, régule le système digestif, améliora la sécrétion gastrique, hypoglycémiant ; l'eupatorine, en particulier, est un stimulateur du système immunitaire, diurétique, et serait anti-tumoral.

- Bruyère commune ou Callune (*Calluna vulgaris*) ; elle a comme plante hôte la Bruyère cendrée (*Erica cinerea*). Polyphénols contenus dans les sommités fleuries : Quercétine ou quercétol (qui est un flavonoïde), arbutoside ou arbutine (ou β -glucoside d'hydroquinone, c'est donc un dérivé de l'hydroquinone), hydroquinone (formule brute $C_6H_4(OH)_2$, qui est un diphénol, libéré suite à l'hydrolyse de l'arbutoside). Effets de l'arbutoside : antiseptique urinaire, diurétique. Effets de l'hydroquinone : antibactérien, plus particulièrement contre les staphylocoques. Effets de la quercétine : renforce les capillaires sanguins, agit contre les spasmes digestifs.

- Busserole, ou raisin d'ours (*Arctostaphylos urva-ursi*). Polyphénols dans les feuilles : arbutoside ou arbutine. L'arbutine est transformée dans les reins en hydroquinone (diphénol) aux effets antibactériens, notamment contre *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*. Effets : antiseptique urinaire (contre les cystites, urétrites, mictions douloureuses...). Précautions : limiter son usage à quelques jours, et à éviter lors d'ingestion d'aliments ou médicaments aux effets acidifiants (agrumes, vitamine C, etc.).



Références

- [1] Frédéric Élie : *Les hydrocarbures* - site <http://fred.elie.free.fr>, décembre 2022
- [2] Frédéric Élie : *Notions sur les glucides* - site <http://fred.elie.free.fr>, décembre 2022
- [3] Frédéric Élie : *Notions sur les alcools* - site <http://fred.elie.free.fr>, décembre 2022
- [4] Martina Legris, Yetkin Çaka Ince & Christian Fankhauser : *Molecular mechanisms underlying phytochromecontrolled morphogenesis in plants*. Nature Communications, 2019. (2019) 10:5219 |

- [5] J. Vercauteren : *Plan, formules et illustrations du cours de Pharmacognosie*, UNSPF, Université Montpellier 1, année 2011-2012
- [6] Pierre Le Pogam, Marylène Chollet-Krugler, Joël Boustié : *Présentation des métabolites secondaires lichéniques : de leur biosynthèse à leur rôle au sein du thalle lichénique*. Bull. Ass. fr. lichénologie – 2015 – Vol. 40 – Fasc. 2. Lien : http://www.afl-lichenologie.fr/telecharger/Bull_AFL_old/Bull_2015
- [7] Pierre Le Pogam-Alluard : *Analyses de lichens par spectrométrie de masse : déréplication et histolocalisation*. Thèse de doctorat, soutenue le 09 Septembre 2016, Université de Rennes 1. Consultable sur Researchgate : https://www.researchgate.net/publication/313435860_Analyses_de_lichens_par_spectrometrie_de_masse_dereplication_et_histolocalisation
- [8] Frédéric Élie : *Les lactones sesquiterpéniques* - site <http://fred.elie.free.fr>, décembre 2022
- [9] Diana I. S. P. Resende, Fernando Durães, Miguel Maia, Emília Sousa and Madalena M. M. Pinto : *Recent advances in the synthesis of xanthenes and azaxanthenes*. Org. Chem. Front., 2020, 7, 3027
Lien : <https://pubs.rsc.org/en/content/articlepdf/2020/qo/d0qo00659a>
- [10] Zheling Feng, Xiuqiang Lu, Lishe Gan, Qingwen Zhang and Ligen Lin : *Xanthenes, A Promising Anti-Inflammatory Scaffold : Structure, Activity, and Drug Likeness Analysis*. Molecules 2020, 25, 598 ; doi:10.3390/molecules25030598, www.mdpi.com/journal/molecules
- [11] Frédéric Élie : *Protéines et acides aminés* - site <http://fred.elie.free.fr> , décembre 2022
- [12] Frédéric Élie : *Notions sur les enzymes et coenzymes* - site <http://fred.elie.free.fr>, décembre 2022
- [13] Hyun June Jun : *Mechanistic Studies on the Cope Rearrangement and Investigations of Organocatalytic Claisen Rearrangement and Photochemical Reactions*. Thèse de Master, 2020, McGill University. Identifier : <https://escholarship.mcgill.ca/concern/theses/xk81jr214>
- [14] Tegan P. Stockdale, Nelson Y. S. Lam, Matthew J. Anketell, and Ian Paterson : *The Stereocontrolled Total Synthesis of Polyketide Natural Products : A Thirty-Year Journey*. Bull. Chem. Soc. Jpn. 2021, 94, 713–731 | doi:10.1246/bcsj.20200309
- [15] Chaitan Khosla, Daniel Herschlag, David E. Cane, and Christopher T. Walsh : *Assembly Line Polyketide Synthases: Mechanistic Insights and Unsolved Problems*. © 2014 American Chemical Society, dx.doi.org/10.1021/bi500290t | Biochemistry 2014, 53, 2875–2883
- [16] François-Xavier Lussier, David Colatrigano, Zach Wiltshire, Jonathan E. Page, Vincent J. J. Martin : *Engineering Microbes for Plant Polyketide Biosynthesis*. Comp. And Struct. Biotech. J., Volume No: 3, Issue: 4, October 2012, e201210020, <http://dx.doi.org/10.5936/csbj.201210020>
- [17] Soonkyu Hwang, Namil Lee, Suhyung Cho, Bernhard Palsson and Byung-Kwan Cho : *Repurposing Modular Polyketide Synthases and Non-ribosomal Peptide Synthetases for Novel Chemical Biosynthesis*. Frontiers in Molecular Biosciences | www.frontiersin.org, May 2020 | Volume 7 | Article 87
- [18] Erich Grotewold : *The Genetics and Biochemistry of Floral Pigments*. Annu. Rev. Plant Biol. 2006. 57:761–80. The Annual Review of Plant Biology is online at plant.annualreviews.org , doi: 10.1146/annurev.arplant.57.032905.105248
- [19] Satoshi Yuzawa, Jay D. Keasling and Leonard Katz : *Insights into polyketide biosynthesis gained from repurposing antibiotic-producing polyketide synthases to produce fuels and chemicals*. The Journal of Antibiotics (2016) 69, 494–499 ; © 2016 Japan Antibiotics Research Association All rights reserved 0021-8820/16 ; www.nature.com/ja
- [20] Hiroyuki Morita, Chin Piow Wong, and Ikuro Abe : *How structural subtleties lead to molecular diversity for the type III polyketide synthases*. J. Biol. Chem. (2019) 294(41) 15121–15136
- [21] Christian P. Ridley, Ho Young Lee, and Chaitan Khosla : *Evolution of polyketide synthases in bacteria*. PNAS, March 25, 2008, vol. 105, no. 12, 4595–4600 ; www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0710107105

- [22] Jia Wang, Ruihua Zhang, Xin Chen, Xinxiao Sun, Yajun Yan, Xiaolin Shen and Qipeng Yuan : *Biosynthesis of aromatic polyketides in microorganisms using type II polyketide synthases*. Microb Cell Fact (2020) 19:110; <https://doi.org/10.1186/s12934-020-01367-4>
- [23] Frédéric Élie : *Notions sur les lipides et les acides gras* - site <http://fred.elie.free.fr> , décembre 2022
- [24] Amandine Andraud-Dieu. *Recherche de molécules antimicrobiennes d'origine lichénique : Étude phytochimique de trois lichens & approche synthétique de deux composés actifs*. Biologie moléculaire. Université de Limoges, 2015. Français. NNT : 2015LIMO0029. Tel-01184892
- [25] Wang P., Shu J., Gu C., Yu X., Zheng J., Zhang C. and Cai C. (2021) : *Combined Malonic and Methylmalonic Aciduria Due to ACSF3 Variants Results in Benign Clinical Course in Three Chinese Patients*. Front. Pediatr. 9:751895. doi: 10.3389/fped.2021.751895
- [26] Fanny Risser. *Études d'un mécanisme enzymatique et d'interactions inter-protéiques au sein de voies complexes de biosynthèse de polycétides*. Biochimie, Biologie Moléculaire. Université de Lorraine, 2019. Français. NNT : 2019LORR0296. Tel-02928579
- [27] Paule Bénit, Sylvie Bortoli, Dominique Chrétien, Malgorzata Rak et Pierre Rustin : *Pathologies liées aux déficits du cycle de Krebs*, Revue Francophone des Laboratoires n° 501 avril 2018, © 2018 – Elsevier Masson SAS
- [28] Tim Soderberg : *Organic Chemistry with a Biological Emphasis*. LibreTexts™, compiled on 10/05/2022
- [29] Aleksandra Nivina, Kai P. Yuet, Jake and Chaitan Khosla : *Evolution and Diversity of Assembly-Line Polyketide Synthases*. Chem. Rev. 2019, 119, 12524–12547
- [30] Jean-Malo Massicard. *Polycétide synthases : Étude de l'influence de l'organisation macromoléculaire sur la fonction par ingénierie génétique*. Sciences du Vivant [q-bio]. Université de Lorraine, 2020. Français. NNT : 2020LORR0278. Tel-03275171
- [31] N. Bonnard, M.-T. Brondeau, D. Jargot, D. Lafon, F. Marc, S. Miraval, N. Nikolova-Pavageau, S. Robert, O. Schneider : *Phénol, fiche toxicologique n°15*. INRS, octobre 2021. www.inrs.fr/fichetox
- [32] Delfina Garcia-Pintos, Johannes Voss, Anker D. Jensen, and Felix Studt : *Hydrodeoxygenation of Phenol to Benzene and Cyclohexane on Rh(111) and Rh(211) Surfaces: Insights from Density Functional Theory*. J. Phys. Chem. 2016, 120, 18529–18537. DOI: 10.1021/acs.jpcc.6b02970
- [33] Cindy Verdu : *Cartographie génétique des composés phénoliques de la pomme*. Thèse de Doctorat, soutenue le 11 juillet 2013, Université d'Angers
- [34] Labanni : *Biochimie végétale ; Chapitre 4 : Les composés phénoliques* ; L3-BPV-FSNV/UFMC (2021-2022); disponible sur fac.umc.edu.dz
- [35] Shigeru Oae, Naromishi Furukawa and Takashi Asari : *The alkaline hydrolysis of halophenols*. Bulletin of the Chemical Society of Japan, Vol. 42 177-180 (1969)
- [36] Gérard Dupuis : *Phénols et quinones*, Cours de chimie générale et organique - Lycée Faidherbe de Lille, mai 2014
- [37] Ministère de l'Agriculture, de l'Alimentation et des Affaires Rurales, Ontario (Canada) : *La toxicité des noyers*. © Imprimeur du Roi pour l'Ontario, 2016, dernière mise à jour 30 septembre 2022. Site : <http://omafra.gov.on.ca/french/>
- [38] Süleyman Topal, Ismail Kocacaliskan, Orhan Arslan, Ahmet Zafer Tel (2007) : *Herbicidal Effects of Juglone as an Allelochemical*. – Phytion, Annales Rei Botanicae, Horn – 46_2: 259 – 269.
- [39] Rachel M. McCoy, Sagar M. Utturkar, Joseph W. Crook, Jyothi Thimmapuram and Joshua R. Widhalm : *The origin and biosynthesis of the naphthalenoid moiety of juglone in black walnut*. Horticulture Research (2018) 5:67, DOI 10.1038/s41438-018-0067-5, www.nature.com/hortres
- [40] Strugstad, M.P. et S. Despotovski. 2012. *A summary of extraction, synthesis, properties, and potential uses of juglone : A literature review*. Journal of Ecosystems and Management 13(3):1–16. Published by FORREX Forum for Research and Extension in Natural Resources.

[41] Marjorie Eyang Esseng : *Étude de la phytochimie et des activités antibactériennes et antifongiques de cinq plantes médicinales utilisées dans le traitement traditionnel des dermatoses au Mali*. Thèse de doctorat en Pharmacie présentée et soutenue publiquement le 27 février 2007 devant la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie (FMPOS) de Bamako, Mali

[42] Caelan Randolph, Ciaran W. Lahive, Selim Sami, Remco W. A. Havenith, Hero J. Heeres, and Peter J. Deuss : *Biobased Chemicals: 1,2,4-Benzenetriol, Selective Deuteration and Dimerization to Bifunctional Aromatic Compounds*. Org. Process Res. Dev. 2018, 22, 1663–1671. DOI: 10.1021/acs.oprd.8b00303. © 2018 American Chemical Society

[43] Frédéric Élie : *Les lactones* - site <http://fred.elie.free.fr>, décembre 2022

[44] Mpondo Mpondo Emmanuel, Yinyang Jacques, Dibong Siegfried Didier : *Valorisation des plantes médicinales à coumarines des marchés de Douala Est (Cameroun)*. Journal of Applied Biosciences 85:7804–7823 (2015). <http://dx.doi.org/10.4314/jab.v85i1.6>

[45] Célia Krieger : *Identification moléculaire et caractérisation fonctionnelle d'une nouvelle sous-famille de cytochromes P450, CYP71AZ, impliquée dans la synthèse de furanocoumarines et de coumarines chez Pastinaca sativa*. Thèse présentée pour l'obtention du titre de Docteur de l'Université de Lorraine en Sciences agronomiques (2014)

[46] Claude Heymonet. *Les plantes à visée anti-inflammatoire utilisées en phytothérapie*. Thèse de doctorat, Université de Lorraine, Sciences pharmaceutiques. 2013. hal-01733269f

[47] Andrianjato Mioravoahary Maromizaka Erlin : *Skimmine isolée des feuilles de Vernonia polygalaeifolia H.Perrier (Asteraceae)*. Mémoire de master en chimie, 2015, Université d'Antananarivo

[48] Yann Guitton. *Diversité des composés terpéniques volatils au sein du genre Lavandula : aspects évolutifs et physiologiques*. Biologie végétale. Université Jean Monnet – Saint-Etienne, 2010. Français. NNT :2010STET4008. Tel-00675866

[49] Romain Larbat : *Contribution à l'étude des P450 impliqués dans la biosynthèse des furocoumarines*. Thèse de doctorat, Unité mixte de recherche INPL-INRA Agronomie et environnement, 2006

[50] Marc Hemmer : *Conception, Synthèse et Évaluation Biologique de Dérivés Coumariniques en tant qu'Agents Anticancéreux Potentiels*. Thèse de doctorat en Sciences Biomédicales et Pharmaceutiques, 2011, Université de Liège, Université du Luxembourg. <https://orbilu.uni.lu/>

[51] Audray Dugrand-Judek : *Contribution à l'étude phytochimique et moléculaire de la synthèse des coumarines et furocoumarines chez diverses variétés d'agrumes du genre Citrus*. Thèse de doctorat en Sciences Agronomiques, 2015. Université de Lorraine

[52] Bennetau-Pelissero C. *Polyphénols et voies de signalisation, données récentes*. Cahiers de nutrition et de diététique (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.cnd.2014.02.004>

[53] Hua Wei, Xia Tao, Peng Di, Yingbo Yang, Jingxian Li, Xiaofeng Qian, Jin Feng, and Wansheng Chen : *Effects of Traditional Chinese Medicine Wuzhi Capsule on Pharmacokinetics of Tacrolimus in Rats*. Drug Metabolism and Disposition 41:1398–1403, July 2013. <http://dx.doi.org/10.1124/dmd.112.050302>

[54] Frédéric Lamblin, Christophe Hano, Ophélie Fliniaux, François Mesnard, Marc-André Fliniaux, Éric Lainé : *Intérêt des lignanes dans la prévention et le traitement de cancers*. MEDECINE/SCIENCES 2008; 24 : 511-9. <http://dx.doi.org/10.1051/medsci/2008245511>

[55] Jean Bruneton : *Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes médicinales, chapitre 4 : Lignanes, néolignanes, et composés apparentés*. TecDoc Lavoisier, 5e édition, 2016

[56] Kyoko Hayashi, Kazuto Narutaki, Yasuo Nagaoka, Toshimitsu Hayashi, and Shinichi Uesato : *Therapeutic Effect of Arctiin and Arctigenin in Immunocompetent and Immunocompromised Mice Infected with Influenza A Virus*. Biol. Pharm. Bull. 33(7) 1199—1205 (2010)

[57] Shucaï Yang, Jing Ma, Jianbing Xiao, Xiaohong Lv, Xinlei Li, Huïke Yang, Ying Liu, Sijia Feng, and Yafang Zhang : *Arctigenin Anti-Tumor Activity in Bladder Cancer T24 Cell Line Through Induction of Cell-*

[58] Elise Emeraux. *Propriétés biologiques des flavonoïdes : étude bibliographique et évaluation de l'activité antioxydante*. Sciences pharmaceutiques. 2019. hal-03297878

[59] Dervilla M.X. Donnelly and M. Helen Sheridan : *Neoflavonoids. The Flavonoids, chap.6*. Edited by J .B. Harborne Published in 1988 by Chapman and Hall Ltd, 11 New Fetter Lane, London EC4P 4EE. © 1988 Chapman and Hall.

[60] Suaib Luqman, Abha Meena, Pragya Singh, Tamara P. Kondratyuk, Laura E. Marler, John M. Pezzuto, and Arvind Singh Negi : *Neoflavonoids and tetrahydroquinolones as possible cancer chemopreventive agents*. Chem Biol Drug Des. 2012 October ; 80(4): 616–624. doi :10.1111/j.1747-0285.2012.01439.x.

[61] Dionisio A. Olmedo, José Luis López-Pérez, Esther del Olmo, Luis M. Bedoya, Rocío Sancho, José Alcamí, Eduardo Muñoz, Arturo San Feliciano and Mahabir P. Gupta : *Neoflavonoids as Inhibitors of HIV-1 Replication by Targeting the Tat and NF- κ B Pathways*. Molecules 2017, 22, 321; doi:10.3390/molecules22020321 www.mdpi.com/journal/molecules

[62] Ilaria Mazziotti, Giovanni Petrarolo and Concettina La Motta : *Aurones: A Golden Resource for Active Compounds*. Molecules 2022, 27, 2. <https://doi.org/10.3390/molecules27010002>

[63] Mahesh A. R., Samuel Yamta Mshelia and Vimal John Samuel : *Therapeutic Activities Of Aurone, An Appositely Active Molecule - A Review*. World Journal Of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences, Volume 5, Issue 7, 668-682 (2016). DOI: 10.20959/wjpps20167-7200. www.wjpps.com , disponible sur ResearchGate.

[64] Romain Haudecoeur. *Pharmacochimie des aurones pour la modulation d'enzymes*. Autre. Université de Grenoble; Université de Genève. Faculté des sciences, 2011. Français. NNT : 2011GRENV063. Tel-00828395. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00828395>

[65] Laurent Lunven : *Synthèse et évaluation d'aurones sur des modèles de fibres de tau*. Thèse de doctorat, Université Grenoble Alpes, 2016. site www.theses.fr

[66] Kouwelton Patrick Franck Olivier Kone, Jean-Claude N'guessan Yao, Esaïe Kouadio Appiah Kouassi, Helena Awa Ehueny, Yaya Soro et Sorho Siaka : *Modélisation et optimisation avec Scilab de l'extraction de polyphénols de Tridax procumbens*. Afrique SCIENCE 19(2) (2021) 173 – 188. ISSN 1813-548X, <http://www.afriquescience.net>

[67] Frédéric Laure : *Étude de la composition chimique et de la biodiversité du Calophyllum inophyllum de Polynésie française*. Thèse de doctorat, Université de la Polynésie Française, 2005. Consultable sur le site : <https://www.doc-developpement-durable.org/file/Fabrications-Objets-Outils-Produits/Huiles-essentielles/>

[68] Caroline Rouger : *Activité pharmacologique de dérivés polyphénoliques isolés de Clusiaceae et de Calophyllaceae malaisiennes : effets régulateurs sur des marqueurs endothéliaux de l'inflammation et de l'immunité*. Thèse de doctorat, Université d'Angers, 2015. Site : www.theses.fr

[69] Charinrat Saechan, Jasadee Kaewsrirachan, Nattawut Leelakanok and Arpa Petchsomrit : *Antioxidant in cosmeceutical products containing Calophyllum inophyllum oil*. OCL 2021, 28, 28 © C. Saechan et al., Published by EDP Sciences, 2021; <https://doi.org/10.1051/ocl/2021015>

[70] Vincent Poirier : *La dégradation biochimique de la lignine*. Avril 2004, consultable sur Researchgate : <https://www.researchgate.net/publication/283570212>

[71] Jean-Luc Wertz : *La lignine* (note de synthèse, 22 novembre 2010). Document ValBiom – Gembloux AgroBioTech

[72] Frédéric Élie: *Besoins nutritionnels chez l'être humain* - site <http://fred.elie.free.fr>, décembre 2022

[73] Stéphanie Gerbaka : *Le cassis (Ribes nigrum L.) : études botanique, chimique et effets thérapeutiques*, Thèse de diplôme d'Etat de docteur en pharmacie, Univ. Joseph Fourier, Faculté de Pharmacie de Grenoble, 2013, HAL Id : dumas-00844030

[74] Léonor Duriot : *Caractérisation moléculaire et enzymatique d'une HCT impliquée dans la biosynthèse de dérivés d'acide caféoyl-quinine chez Ipomoea batatas*. Thèse de doctorat en Sciences Agronomiques (6 décembre 2016), Université de Lorraine, INRA

[75] I. Guinobert, V. Bardot, L. Berthomier, I. Ripoché, C. Faivre, L. Haddioui, H. Belkhelfa : *Activité virucide in vitro d'un extrait de cyprès sur des virus humains et bovins*. *Phytothérapie*(2018)16:281-289, site : phyto.revuesonline.com

[76] Nathalie Robert : *Le ményanthe : Menyanthes trifoliata L. (Ményanthacées)*. Sciences pharmaceutiques. 1990. dumas-02121280, <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02121280>

[77] Séverine Jung : *Apport des drogues végétales dans la prévention des maladies cardiovasculaires liées à l'hypercholestérolémie*. Sciences pharmaceutiques. 2005. hal-01733784 (Thèse de Doctorat en Pharmacie, Univ. Nancy 1)